

**EFEK TERAPI VAKSINASI BCG TERHADAP PERUBAHAN  
KADAR IgG TOTAL DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIK  
PADA RINITIS ALERGI**

*THE THERAPEUTIC EFFECT OF BCG VACCINATION TO THE TOTAL IgG  
LEVEL CHANGES AND IMPROVEMENT CLINICAL SYMPTOM OF THE  
ALLERGIC RHINITIS*



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar derajat Sarjana S-2  
dan PPDS I Ilmu Kesehatan Telinga Hidung  
Tenggorok – Bedah Kepala dan Leher

Ratna Setyo Wigiyatni

PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK DAN PROGRAM  
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG  
TENGGOROK-BEDAH KEPALA DAN LEHER

UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

2006

**EFEK TERAPI VAKSINASI BCG TERHADAP PERUBAHAN  
KADAR IgG TOTAL DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIK  
PADA RINITIS ALERGI**

Disusun oleh  
Ratna Setyo Wigiyatni

Telah dipertahankan di depan tim penguji  
pada tanggal: 14 Maret 2006  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,  
Pembimbing

Pembimbing Utama

Dr. Suprihati, SpTHT, Msc  
NIP: 130 605 721

Pembimbing Kedua

Dr. Kis Jamiatun, Msc  
NIP: 131 916 041

Ketua Program Studi  
Ilmu Kesehatan telinga Hidung dan Tenggorok-  
Bedah Kepala dan Leher

Dr. Amriyatun, SpTHT  
NIP: 130 529 456

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik

Prof.Dr. H. Soebowo,SpPA(K)  
NIP: 130 352 549

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang,       Maret 2006

Ratna Setyo Wigiyatni

## RIWAYAT HIDUP SINGKAT

### A. Identitas

Nama : dr. Ratna Setyo Wigiyatni  
NIM Magister Biomedik : G4A 001021  
NIM PPDS I IK THT- BKL : G3L 001099  
Tempat/ tanggal lahir : Semarang, 25 Septamber 1966  
Agama : Islam  
Jenis kelamin : Perempuan

### B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Wonodri I Semarang, lulus tahun 1979
2. SMP N 3 Semarang, lulus tahun 1982
3. SMA N 3 Semarang, lulus tahun 1985
4. FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang, lulus tahun 1994

### C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 1995 – 1998 : Dokter PTT RSUD Demak
2. Tahun 1998 : Dokter PMI Surakarta
3. Tahun 1999 – 2001 : Dokter RS Ibu dan Anak Sarila Husada Sragen

### D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang tua  
Ayah : H. M.A Hadi Noerjanto (alm)  
Ibu : Hj. Suwarsi
2. Nama suami : dr. H. Rudi Ali Arsyad
3. Nama anak : Nadira Rizqi Madyaratri

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, rahmat dan hidayahnya, sehingga kami telah menyelesaikan tugas penulisan tesis dalam memenuhi persyaratan untuk menyelesaikan Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I bidang IK THT-BKL Universitas Diponegoro.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, hal ini semata-mata karena ketidakmampuan kami, namun karena dorongan keluarga, teman – teman dan bimbingan guru –guru kami sehingga tulisan ini dapat terwujud.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini perkenankanlah kami menghaturkan rasa hormat dan terima kasih kami yang tulus kepada:

1. Prof.Ir.Eko Budiarjo,Msc selaku Rektor Universitas Diponegoro.
2. Prof. Dr. dr. Suharyo Hadisaputro, SpPD selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.
3. Prof. Dr. dr. Kabulrachman, SpKK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
4. Dr.Budi Riyanto, Msc,SpPD,KPTI selaku direktur RS Dr. Kariadi Semarang
5. Prof.dr.H.Soebowo, SpA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik.
6. Dr.Hj. Suprihati SpTHT-KL, MSc sebagai Ketua Bagian IK THT-KL FK UNDIP/ Kepala SMF K THT-KL RS Dr. Kariadi Semarang dan pembimbing utama yang telah memberi ide dan saran penelitian,

membimbing selama proses pelaksanaan, analisis data dan penulisan penelitian ini.

7. Dr. Kis Djamiatun, MSc sebagai pembimbing kedua yang telah memberi saran dan membimbing hingga penelitian ini selesai.
8. Dr. Amriyatun, SpTHT selaku Ketua Program Studi IK THT-KL FK Universitas Diponegoro, yang memotivasi untuk menyelesaikan studi.
9. Prof. Dr. dr. H. Tjahyono, SpPA(K), FIAC selaku Pengelola Program Studi Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang yang memotivasi untuk dapat menyelesaikan studi.
10. Seluruh staf pengajar bagian IK THT-KL FK UNDIP/ RS Dr. Kariadi Semarang dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah mendidik baik keilmuan maupun ketrampilan.
11. Suami dan anakku tercinta yang dengan tabah dan sabar mendampingi dan memberikan semangat selama pendidikan.
12. Orang tuaku terhormat, kakak dan adikku yang telah memberikan dorongan moril maupun materiil selama pendidikan.
13. Semua pihak yang telah membantu terselesainya tesis ini.

Semoga Allah SWT selalu berkenan memberikan rahmat dan hidayahNya kepada kita semua. Amin

Semarang, Januari 2006

Penulis

## ABSTRAK

### EFEK TERAPI VAKSINASI BCG TERHADAP PERUBAHAN KADAR IgG TOTAL DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIK PADA RINITIS ALERGI

**Latar belakang :** Rinitis alergi termasuk penyakit gangguan imunologis dengan sitokin sel Th2 yang dominan. Kenaikan respon sitokin Th1 akan menghambat sel Th2. Vaksinasi BCG mampu menginduksi respon imun (Th1) dengan IFN $\gamma$  sebagai sitokin utama yang menyebabkan switching dari IgM ke IgG.

**Tujuan :** untuk evaluasi apakah pemberian vaksinasi BCG pada penderita RA akan meningkatkan kadar IgG total serum dan efektif secara klinik.

**Metoda penelitian :** rancangan penelitian ini *randomized control trial pre-test and post-test design*. Terdapat 44 penderita rinitis alergi derajat sedang-berat yang memenuhi kriteria penelitian, 22 penderita mendapat injeksi BCG 0,1 ml intrakutan dan penderita yang lain sebagai kelompok kontrol mendapat injeksi pelarut BCG. Pengukuran kadar IgG total serum pada awal dan akhir penelitian dengan metode ELISA ( Diagnostic Automation, Inc ). Selain pengukuran kadar IgG total serum dilakukan pencatatan skor gejala klinik dan jumlah hari minum obat.

**Hasil :** kadar IgG total serum kelompok BCG tidak berbeda bermakna disbanding dengan kelompok kontrol (*Mann Whitney, p = 0,88* ). Skor gejala klinik rinitis alergi pada masing-masing kelompok BCG dan kontrol ditemukan adanya perbedaan bermakna ( *Wilcoxon, p = 0,01* ). Walaupun demikian skor gejala klinik kelompok BCG dibanding kelompok kontrol ternyata tidak ditemukan perbedaan bermakna pada akhir penelitian( *Mann Whitney, p = 0,19* ). Perbedaan bermakna juga tidak ditemukan pada hari bebas gejala, hari nyaman dan jumlah hari minum obat antara kelompok BCG dibanding kelompok kontrol ( *Mann Whitney, p = 0,16* ).

**Kesimpulan :** vaksinasi BCG yang diberikan pada penderita rinitis alergi tidak meningkatkan kadar IgG total serum maupun menurunkan total skor gejala klinik.

**Kata kunci :** rinitis alergi, vaksinasi BCG, IgG total.

## ABSTRACT

### THE THERAPEUTIC EFFECT OF BCG VACCINATION TO THE TOTAL IgG LEVEL CHANGES AND IMPROVEMENT CLINICAL SYMPTOM OF THE ALLERGIC RHINITIS

**Background:** Allergic rhinitis is an immunologic disorder with Th2 cytokine dominant. The increase of Th1 cytokine level suppressed Th2 cytokine. BCG vaccination has an ability to induce the Th1 immune response with IFN $\gamma$  as prominent cytokine cause switching from IgM to IgG.

**Objective:** to evaluate whether BCG vaccination on allergic rhinitis patients will increase the total serum IgG level and improve allergic rhinitis symptom.

**Methods:** this was randomized control trial pre-test and post-test design. There are 44 moderate-severe allergic rhinitis who fullfilled the study criteria. The 22 patients received 0,1 ml intracutaneous BCG injection and the others as control group receive 0,1 BCG solvent. Total serum IgG level were measure pre and post study by ELISA ( Diagnostic Automation, Inc ). Clinical symptom score and the total day of taking symptomatic medication were also measured.

**Result:** in BCG group, the total serum IgG level were not significantly increase compare to the control group ( Mann Whitney,  $p = 0,88$  ). The clinical symptom score of rhinitis allergic on each BCG and control group were significance difference (Wilcoxon,  $p = 0,01$  ). However, clinical symptom score in BCG group compare to control groups were not significantly difference in after treatment ( Mann Whitney,  $p = 0,19$  ). There were not any significant difference in asymptomatic days, comfortable days and total day of taking symptomatic medication between BCG and control group.

**Conclusions:** BCG vaccination on the allergic rhinitis patients were not increase the total serum IgG level as well as decrease total clinical symptom score.

**Key word:** allergic rhinitis, BCG vaccination, total IgG.



## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Masalah penelitian	4
1.3. Tujuan penelitian	5
1.4. Manfaat penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Patofisiologi Rinitis alergi	6
2.2. Penatalaksanaan	9
2.3. Hubungan vaksin BCG dengan RA	10
2.4. Mekanisme kerja vaksin BCG pada RA	15
2.5. Kerangka teori	16
2.6. Kerangka konsep	16
2.7. Hipotesis	17
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1. Ruang lingkup	18
3.2. Waktu dan tempat penelitian	18
3.3. Jenis penelitian	18
3.4. Populasi dan sampel	18

3.5. Variabel penelitian	21
	halaman
3.6. Alur penelitian	22
3.7. Definisi operasional	24
3.8. Bahan dan alat penelitian	26
3.9. Etika	27
3.10. Rancangan analisis data	27
3.12. Rencana kegiatan penelitian	28
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1. Hasil	29
4.2. Pembahasan	43
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1. Kesimpulan	48
5.2. Saran	48
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	49

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Diskripsi data subyek penelitian	30
2. Distribusi berdasar umur, lama keluhan	30
3. Distribusi berdasar jenis kelamin dan riwayat alergi keluarga	31
4. Diskripsi kadar IgG total	31
5. Median kadar IgG total kelompok BCG dan kontrol sebelum dan sesudah vaksinasi BCG	32
6. Median skor gejala klinik sebelum dan sesudah kelompok BCG	34
7. Median skor gejala klinik sebelum dan sesudah pada kelompok kontrol	35
8. Delta ( $\Delta$ ) skor gejala klinik kelompok BCG dan kelompok kontrol	35
9. Median hari bebas gejala, hari nyaman dan jumlah minum obat	40

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Median kadar IgG total kelompok BCG dan kontrol	33
2. Grafik skor hidung gatal selama 8 minggu kelompok BCG dan kontrol	36
3. Grafik skor bersin – bersin selama 8 minggu kelompok BCG dan kontrol	37
4. Grafik hidung berair selama 8 minggu kelompok BCG dan kontrol	37
5. Grafik skor hidung tersumbat selama 8 minggu kelompok BCG dan kontrol	38
6. Grafik skor gejala total selama 8 minggu kelompok BCG dan kontrol	39
7. Grafik korelasi antara variabel umur dengan SGK	41
8. Grafik korelasi variabel jumlah hari minum obat dengan SGK	41

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Surat pernyataan persetujuan peserta penelitian (Informed consent)	51
2.	Catatan penderita rinitis alergi	52
3.	Catatan harian gejala hidung oleh penderita	54
4.	Pengukuran total human IgG	55
5.	Surat ijin penelitian	

## DAFTAR SINGKATAN

RA	: Rinitis Alergi
ITS	: Imuniterapi Spesifik
IgG	: Immunoglobulin G
IL	: Interleukin
BCG	: Baccile Calmette Guerine
Th	: T helper
IFN $\gamma$	: Interferon gamma
PBMC	: Peripherial Blood Mononuclear Cells
OVA	: Ovalbumin
IgE	: Immunoglobulin E
APC	: Antigen precenting Cell
DC	: Dendritic cell
CD	: Cluster diferrentiation
MHC	: Major Histocompatibility Complex
RAFS	: Reaksi alergi fase segera
RAFL	: Reaksi alergi fase lambat
ICAM	: Intercelluler cell adhesion molecule
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule
MBP	: Major basic protein
ECP	: Eosinophyl cationic protein
EPO	: Eosinophyl peroxidase
EDN	: Eosinophyl derivat neurotoxin

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Rinitis alergi adalah gangguan hidung yang disebabkan oleh proses inflamasi yang diperantarai oleh reaksi hipersensitifitas tipe 1 (alergi), dengan gejala berupa hidung gatal, bersin-bersin, rinore dan hidung tersumbat.<sup>1-3</sup> Penyakit rinitis alergi tidak membahayakan jiwa penderita tetapi menurunkan kualitas hidup dan merupakan masalah besar baik bagi pasien, perusahaan maupun pemerintah.<sup>4</sup> Beban penderita RA dinilai secara langsung dalam hal kebutuhan pengobatan dan gangguan pekerjaan. National Health Survey Amerika Serikat, memperkirakan 28 juta orang terganggu hari sekolahnya dan beban keuangan dari perawatan serta produktivitas yang berkurang sulit dikalkulasikan, tetapi diperkirakan melebihi 500 juta US\$ pertahunnya.<sup>4,5</sup>

Pada dasarnya rinitis alergi termasuk penyakit dengan gangguan imunologis, ditandai dengan peningkatan aktivasi sitokin yang dihasilkan oleh sel T, yaitu sitokin yang berhubungan dengan inflamasi terutama IL-4, IL-5 dan /atau IL-13.<sup>6</sup> Sitokin IL4 dengan adanya interaksi CD40 dan CD40L yang masing-masing di permukaan sel B dan sel T memicu perubahan dari pembentukan IgM ke pembentukan IgE.<sup>7</sup>

Terapi baik untuk alergi fase cepat atau fase lambat hanya sampai pada mencegah gejala sehingga keadaan umum penderita menjadi lebih baik. Ada beberapa metode terapi RA telah diterapkan yaitu farmakoterapi dan imunoterapi, hasilnya dapat memperbaiki simptom fase cepat dan fase lambat alergi tipe 1.<sup>6</sup>

Imunoterapi dengan alergen spesifik (ITS) dikembangkan atas dasar patofisiologi alergi yaitu adanya gangguan imunologis yang mengakibatkan inflamasi. Imunoterapi alergen spesifik (ITS) pertama dikenalkan oleh Noon pada tahun 1911, efektif untuk terapi penderita dengan asma atau rinitis alergi seasonal.<sup>7</sup> ITS tujuannya menurunkan produksi IL-4 dan IL-5 oleh T-CD4<sup>+</sup> atau membuat aktifitas sel Th0 bergeser ke Th1 sehingga produksi IFN- $\gamma$  dan IgG serum meningkat terutama IgG4.<sup>8,9</sup> Cara ini membutuhkan waktu lama dan biaya tinggi.

Dalam dekade terakhir ini, prevalensi penyakit atopi terus meningkat di negara-negara berkembang. Alasan peningkatan ini masih belum jelas, namun faktor-faktor seperti pola hidup, peningkatan paparan alergen dan peningkatan standar hidup dianggap berperan penting. Telah dihipotesiskan, bahwa reduksi pada infeksi virus dan bakteri akibat perbaikan standar hidup serta program vaksinasi berperan dalam peningkatan prevalensi penyakit atopi.<sup>10</sup>

Program vaksinasi di Indonesia diantaranya vaksinasi BCG merupakan program pemerintah untuk memberantas tuberkulosis. Akhir – akhir ini vaksinasi BCG juga telah dikembangkan sebagai terapi kanker.

Vaksinasi BCG diduga kuat mempunyai respon imun yang dapat digunakan sebagai imunomodulator pada terapi asma. Tujuan utama vaksinasi BCG adalah menginduksi respon imun seluler (jalur Th1), menekan respon imun Th2 dan produksi mediator yang menyebabkan reaksi alergi.<sup>11</sup> Vaksinasi BCG menginduksi IL12 dan IFN $\gamma$  oleh PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*/ sel mononuklear sirkulasi). IFN $\gamma$  yang ada menekan produksi IL4, hal ini menyebabkan turunnya kadar IgE yang dipicu oleh IL4. IFN $\gamma$  juga mempunyai kemampuan untuk mengubah IgM ke IgG.<sup>9</sup> Penelitian terbaru dalam penggunaan imunoterapi pada RA dan asma didapatkan penurunan gejala klinik, peningkatan IgG total dan IgG4.<sup>12</sup> Namun



demikian belum diteliti apakah penggunaan vaksinasi BCG dapat meningkatkan kadar IgG serum penderita RA.

Suatu percobaan pada tikus yang dibuat alergi dengan pemberian OVA dan selanjutnya diberi BCG, OVA memacu dihasilkan eosinofil pada saluran nafas, sementara pemberian BCG pada mencit meningkatkan produksi IFN $\gamma$  dimana IFN $\gamma$  menghambat polarisasi ke Th2.<sup>13</sup> Percobaan lain juga pada tikus, seperti dilaporkan oleh Peden menunjukkan bahwa vaksinasi BCG menyebabkan penurunan kadar IgE spesifik dan eosinofil, hal ini mendukung pendapat bahwa vaksinasi BCG meningkatkan respon imun Th1 dan menurunkan respon imun Th2.<sup>14</sup>

Dari percobaan secara invitro dilaporkan DNA *Mycobacterium Bovis* Bacillus Calmette Guerin menghambat produksi IgE yang distimulasi oleh IL4, juga ditunjukkan konsentrasi IL12 dan IFN $\gamma$  meningkat tinggi. Efek IL12 pada respon imun adalah meningkatkan produksi IFN $\gamma$  yang merupakan inhibitor sintesis IgE.<sup>15</sup>

Bukti epidemiologis hubungan antara respon imunologis dengan berkurangnya resiko asma telah dikemukakan oleh Shirakawa, yaitu pada anak-anak sekolah di Jepang (12 –13 tahun) dengan insiden asma yang rendah mempunyai respon tuberkulin yang positif. Respon ini signifikan dengan penurunan sitokin Th2 (IL4, IL10 dan IL13) dan peningkatan sitokin Th1 (IFN $\gamma$ ).<sup>16</sup>

Bukti yang luas mengenai keterlibatan sitokin Th2 dalam patogenesis asma menegaskan suatu target potensial imunomodulasi. Karena sel Th1 dan Th2 diregulasi saling berkebalikan, sejumlah penelitian terbaru telah mencoba untuk membalik respon Th2 menjadi respon Th1 sebagai terapi potensial untuk penyakit alergi yang terkait dengan Th2.<sup>11</sup>

Penyakit asma, RA, dermatitis atopi, alergi pada gastrointestinal merupakan manifestasi dari atopi, yaitu respon imun yang dimediasi oleh IgE antigen

spesifik.<sup>3,14</sup> ITS yang mampu meningkatkan produksi IFN $\gamma$  dan IgG serum pada RA. Pengaruh vaksinasi BCG pada percobaan tikus, percobaan secara invitro dan bukti epidemiologis menunjukkan vaksinasi BCG dapat meningkatkan respon imun Th1 pada penderita asma. Hal ini mendorong peneliti untuk mengetahui apakah vaksinasi BCG dapat memperbaiki gejala klinis maupun imunologis terutama IgG pada penderita RA. Apabila hal ini terbukti akan memberikan alternatif baru terapi RA yang lebih efisien.

## **1.1 MASALAH PENELITIAN**

1. Apakah vaksinasi BCG meningkatkan kadar IgG total serum penderita rinitis alergi?
2. Apakah vaksinasi BCG menurunkan gejala klinik rinitis alergi?

## **1.2 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan bahwa vaksinasi BCG dapat dipakai sebagai terapi alternatif penderita RA.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan kadar IgG total serum pada penderita RA yang diberi vaksinasi BCG.
2. Membuktikan skor gejala klinik pada penderita RA yang diberi vaksinasi BCG.

### **1.3 MANFAAT PENELITIAN**

1. Dapat dijadikan sebagai alternatif terapi yang lebih efisien penderita RA, bila terdapat perbedaan yang lebih baik disbanding terapi terdahulu .
2. Dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

## **BAB 2**

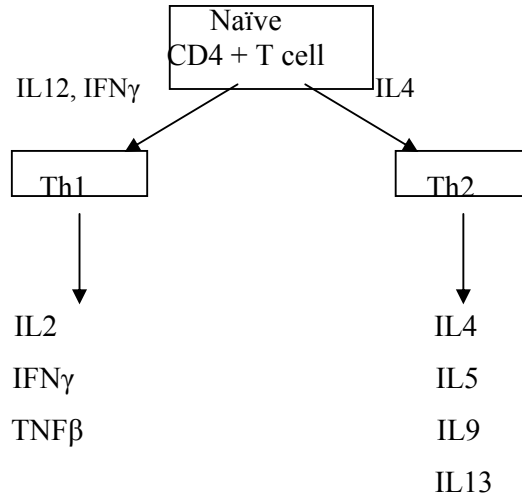
### **TINJAUAN PUSTAKA**

Rinitis alergi telah diketahui merupakan reaksi yang dimediasi oleh IgE, dapat terjadi pada semua ras, laki – laki dan perempuan mempunyai prevalensi yang sama. Gejala RA seringkali mulai muncul pada decade 2 dan mencapai puncak pada dekade 3 dan 4 dan derajat gejala akan berkurang pada usia diatas 60 tahun. Predisposisi untuk berespon terhadap alergen – alergen lingkungan terjadi sekitar 13% dari anak saat tidak satupun dari orang tua adalah atopi, pada 30% bila satu orang tua atopi dan pada sekitar 50% apabila kedua orang tua terkena.<sup>17,18</sup>

#### **2.1 PATOFISIOLOGI RINITIS ALERGI**

Pada tahun 1986, telah dicetuskan bahwa sel Th naïve (sel T-CD<sup>4+</sup>) yang terstimulasi, mereka akan berkembang menjadi 2 populasi tergantung dari stimulusnya. Satu populasi disebut Th1 yang akan menghasilkan sitokin IL2, IFN $\gamma$  dan TNF- $\beta$ . Populasi yang lain disebut Th2 menghasilkan IL4, IL5, IL6 dan IL13. Sitokin-sitokin ini dihasilkan setiap waktu.<sup>3</sup>

Ekspresi IFN $\gamma$  atau IL4 berlebihan akan menentukan arah polarisasi sel T naïve. IFN $\gamma$  mendorong sel T naïve berkembang menjadi sel Th1, sementara IL4 mendorong berkembangnya sel T naïve menjadi Th2. IFN $\gamma$  dan IL4 keduanya mempunyai sifat saling menghambat.<sup>3</sup>



Pada Rinitis Alergi, faktor genetik (atopi) akan mempengaruhi polarisasi sel T naïve ke sel Th2. Ada 2 fase RA, yaitu fase sensitisasi dan fase elisitasi.<sup>3,19</sup>

Fase pertama adalah fase sensitisasi, diawali adanya paparan antigen kemudian ditangkap dan diproses oleh makrofag, sel dendrit (DC) yang berfungsi sebagai APC profesional (*Antigen Presenting Cell*), yaitu APC yang mampu mengekspresikan molekul MHC II. Sel DC imatur terletak di jaringan perifer yang telah menangkap antigen bermigrasi ke limfonodi selanjutnya antigen akan digradasi menjadi peptida kecil oleh enzim proteolitik dari famili cathepsin. Peptida –peptida antigen ini akan berikatan dengan MHC II yang dibentuk di aparatus golgi dan diekspresikan ke permukaan sel APC<sup>19-21</sup> Kedua struktur molekul tersebut akan mengakibatkan sel T-CD4<sup>+</sup> mengenali epitop yang disajikan. Proses ini diikuti terbentuknya sitokin (IL4, IL10) yang dipengaruhi oleh faktor genetik (atopi). Proses ini akan berlanjut polarisasi Th0 ke Th2. Sel Th2 akan memproduksi sitokin diantaranya adalah: IL4, IL5, IL9, IL10, IL13. Sitokin IL4 yang utama diproduksi sel Th2 berperan dalam proses switching dari IgM ke IgE, yang berada bebas dalam sirkulasi darah selanjutnya akan berikatan dengan reseptornya FcεRI pada sel mast

atau sel basofil dan keluar dari sirkulasi berada dalam jaringan termasuk mukosa hidung. Pada fase ini seseorang dikatakan mengalami proses sensitisasi.<sup>14,19,20</sup>

Fase kedua adalah fase elisitasi, dimana terjadi paparan ulang, timbul banyak ikatan molekul IgE pada FcεR di permukaan sel mast dengan alergen dan selanjutnya terjadi bridging. Proses ini menyebabkan terjadinya penglepasan beberapa mediator.<sup>19</sup>

Mediator kimia yang dilepaskan menyebabkan reaksi alergi fase segera (RAFS) yang timbul 10-20 menit setelah paparan. Mediator yang berperan adalah preformed mediator, diantaranya: histamin, tryptase, bradikinin. Mediator lain adalah newly mediator, diantaranya prostaglandin, leukotrin dan *platelet activating factor*. Histamin adalah mediator yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler, rangsangan pada ujung saraf nociceptive dengan manifestasi hidung tersumbat, rinore, hidung gatal dan bersin-bersin.<sup>19-21</sup>

Reaksi alergi fase lambat (RAFL) yang timbul secara menetap 24 - 48 jam dengan puncak reaksi 5 - 8 jam. RAFL ini terjadi karena faktor kemotaktik, PAF, eosinoid, menyebabkan infiltrasi sel-sel inflamasi ke permukaan mukosa hidung terutama eosinofil. Tertariknya eosinofil ke tempat inflamasi, diawali dengan perpindahan eosinofil dari tengah ke tepi pembuluh darah. Selanjutnya di bawah pengaruh IL4 terekspresi molekul adhesi: ICAM-1 dan VCAM-1, sehingga perlekatan eosinofil semakin kuat dan dengan diapedesis eosinofil bergerak keluar dari pembuluh darah menuju tempat alergi. Eosinofil akan melepaskan granulanya, diantaranya: MBP (*Mayor Basic Protein*), ECP (*Eosinofil Cationic Protein*), EPO (*Eosinofil Peroxidase*) dan EDN (*Eosinofil derivat neurotoxin*). Granula-granula ini akan berikatan dengan proteoglikan membran basalis yang menyebabkan desagregasi sel dan deskuamasi yang akan menyebabkan kematian sel. Neurotoksin akan

menyebabkan inaktivasi sel saraf, sedangkan peroksidase akan menyebabkan kerusakan sel karena radikal bebas. Hal ini mempermudah masuknya alergen.<sup>19,20</sup>

## **2.2 PENATALAKSANAAN**

Tujuan penatalaksanaan Rinitis Alergi adalah untuk menjadikan pasien dapat menikmati hidup yang normal, walaupun alergen ada di sekitarnya. Upaya-upaya penyembuhan bertitik tolak pada 3 pola dasar, yaitu: menghindari alergen, upaya simtomatis yang mempengaruhi mediator kimia dan upaya intervensi terhadap sistem imun.<sup>4</sup> Upaya penghindaran diri terhadap alergen hirup dilaksanakan dengan cara membebaskan lingkungan dari berbagai sumber alergen. Upaya mengatasi pengaruh mediator dapat dilaksanakan dengan pemberian obat-obatan, misalnya obat-obat anti H1, obat-obat dekongestan, stabilisator membran mastosit, steroid baik sistemik maupun topikal. Upaya intervensi terhadap sistem imun, misalnya imunoterapi, yaitu tehnik menginjeksikan ekstrak alergen yang sesuai dengan hasil test kulit dengan peningkatan dosis secara bertahap sampai dosis maksimal yang pada akhirnya menimbulkan perbaikan dari gejala-gejala klinis.<sup>4,20,22</sup> Penelitian imunoterapi dilaporkan adanya hubungan perbaikan gejala klinik dengan perubahan imunologis setelah imunoterapi.<sup>12</sup>

## 2.3 HUBUNGAN VAKSIN BCG DENGAN RA

Bacille Calmette-Guerin (BCG) adalah strain *Mycobacterium Bovis*, pertama digunakan pada manusia sebagai vaksin untuk pencegahan TBC pada tahun 1921. Penggunaan vaksin BCG yang memicu respon imun Th1 dapat digunakan sebagai terapi yang potensial untuk penyakit alergi (didominasi oleh Th2), dengan cara meregulasi secara berkebalikan antara Th1 dan Th2, sehingga respon Th1 meningkat dan menekan Th2.<sup>11,23</sup>

Di Indonesia pemberian vaksin BCG pada anak-anak sudah merupakan suatu program kesehatan pemerintah yang diberikan segera setelah lahir, dengan demikian sudah terbentuk respon kekebalan adaptif. Respon imun ini terjadi akibat sifat khas dari bakteri intraseluler yaitu mengekspresikan lipopolisakarida (LPS), sehingga mampu bertahan terhadap proses fagositosis, akibatnya bakteri mampu bertahan dalam waktu yang lama dan menimbulkan stimulasi antigen yang kronis.<sup>9,24,25</sup>

Sel *T-helper* (Th) memegang peranan yang penting dalam perkembangan atopi, yang dapat diklasifikasikan dalam Th1 dan Th2 berdasar pola produksi sitokinnya. Sel Th2 mensekresi IL4, IL5, IL6 dan IL13, penting dalam memediasi produksi IgE dan dalam perkembangan penyakit atopi. Di pihak lain sel Th1 mensekresi IL2 dan IFN $\gamma$ .<sup>10</sup> Sitokin IFN $\gamma$  merupakan sitokin utama sel Th1 yang mempunyai sifat mengaktifkan makrofag untuk fagositosis mikroba, menstimulasi MHC I dan MHC II, mempromotori polarisasi sel Th0 ke Th1 dan menghambat polarisasi ke Th2 serta mempromotori *switching* ke subklas IgG pada sel B, untuk menghambat *switching* ke IgE yang dipengaruhi oleh IL4.<sup>9,11,26</sup>

Salah satu terapi RA adalah imunoterapi spesifik (ITS) ternyata mempunyai suatu efek pada pengaturan produksi sitokin serta antibodi, dimana pasca ITS terjadi



penurunan IL4 dan sebaliknya terjadi peningkatan  $IFN\gamma$ . Sitokin IL4 pada penyakit atopi berperan dalam *switching* dari IgM ke IgE, sedang  $IFN\gamma$  mempromotori *switching* ke subklas IgG untuk menghambat *switching* ke IgE yang dipromotori oleh IL4.<sup>6</sup> ITS selain berefek pada sitokin juga meningkatkan antibodi IgG1 dan IgG4 yang berhubungan untuk perbaikan gejala klinis.<sup>27</sup> Peng melaporkan ITS meningkatkan IgG total, dimana diasumsikan IgG total sama dengan jumlah IgG1 dan IgG4 yang berkorelasi positif dengan perbaikan klinik, serta terjadi penurunan IgE.<sup>28</sup> Penelitian lain ditemukan juga peningkatan IgG total dan IgG subklas pasca imunoterapi.<sup>29</sup> Penelitian terbaru dalam penggunaan IT pada RA dan Asma didapatkan penurunan gejala klinik, peningkatan IgG total (2-10 kali) dan IgG4 (10-100 kali).<sup>12</sup>

Imunoglobulin G (IgG) adalah suatu glikoprotein yang merupakan molekul respon imun humoral, mempunyai 4 rantai polipeptida dasar yang terdiri dari 2 rantai berat (*heavy chain*) dan 2 rantai ringan (*light chain*) yang identik serta dihubungkan satu sama lain oleh ikatan disulfida. Jumlahnya  $\pm 75\%$  dari total imunoglobulin plasma.<sup>26</sup> IgG mempunyai afinitas yang tinggi dan bertahan lama di dalam sirkulasi, dengan waktu paruh 21 hari.<sup>30</sup>

IgG terbentuk melalui proses *heavy chain isotype (class) switching* di bawah pengaruh  $IFN\gamma$  yang merupakan sitokin utama sel Th1. Aktivitas sitokin  $IFN\gamma$  pada sel B mempromotori *class switching* ke subklas IgG<sub>2a</sub> pada tikus.<sup>30,31</sup> Imunoglobulin G ini dapat terikat pada sel mast melalui reseptornya, Fc $\gamma$ R.<sup>32</sup>

Antibodi subklas IgG dapat dideteksi pada mekanisme pertahanan tubuh terhadap virus atau bakteri, dimana bisa terjadi peningkatan subklas IgG1 yang kadang-kadang kombinasi dengan IgG3. Sedang stimulasi antigen jangka panjang

akan meningkatkan IgG4. Pertahanan IgG terhadap antigen polisakarida (misalnya vaksinasi) biasanya melalui jalur *T-cell independent*.<sup>30,31</sup>

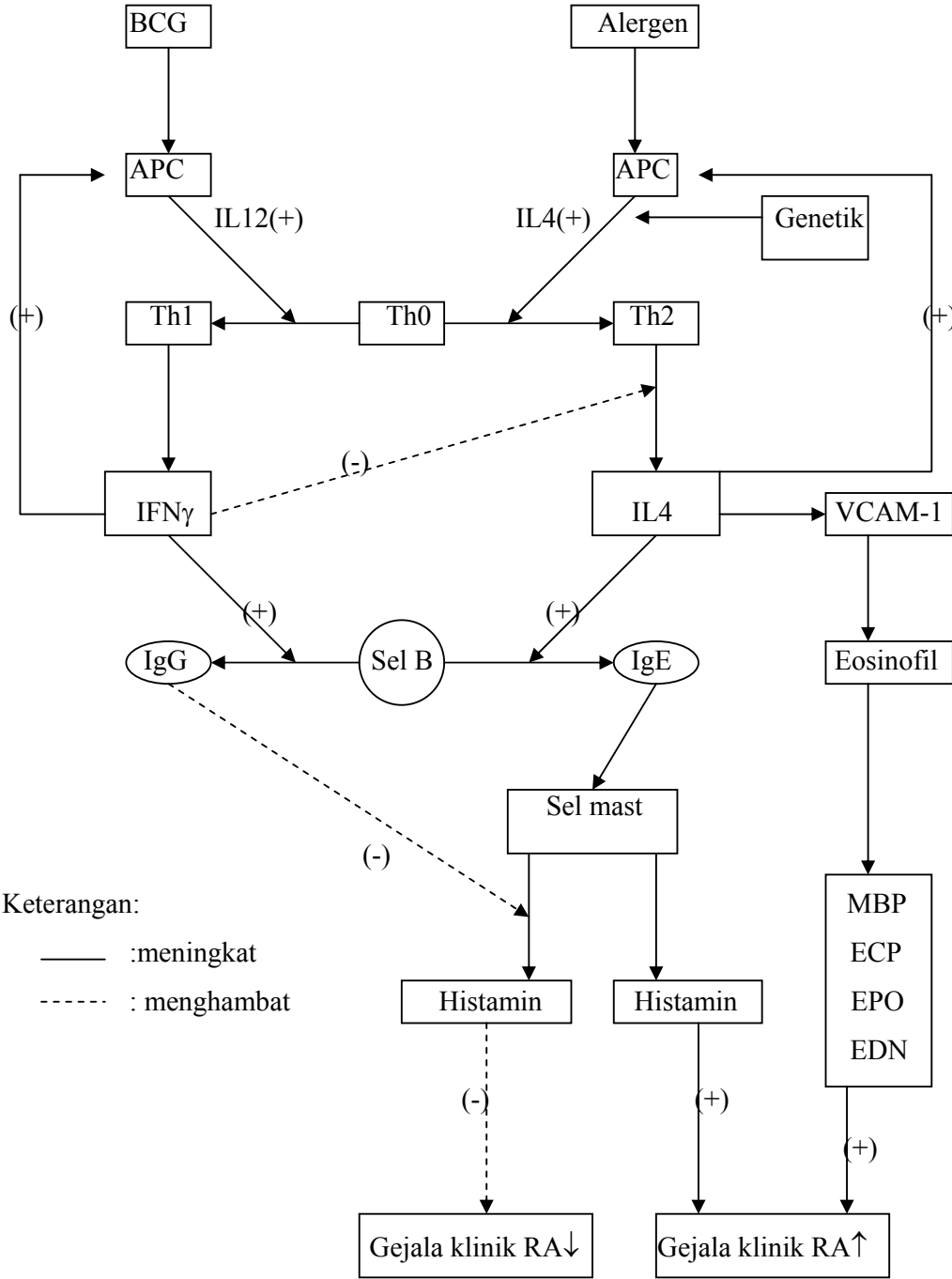
Infeksi seperti yang disebabkan oleh mikrobakteri atau vaksinasi dapat memicu polarisasi sel Th0 ke Th1.<sup>10</sup> Vaksin BCG diketahui menyebabkan timbulnya sel imun dan mampu mendatangkan memori imunitas yang panjang, melalui peningkatan produksi IL12 dan IFN $\gamma$  sehingga memungkinkan untuk mengeluarkan hipotesis bahwa infeksi TBC pasti mampu untuk merubah ketidakseimbangan Th1 dan Th2 dengan menguatkan memori sel-sel Th1 dan menekan respon Th2<sup>23</sup> Shirakawa telah melakukan suatu survei epidemiologi di Wakayama, Jepang, melaporkan pada anak-anak yang mendapat vaksin BCG saat lahir dan diulang pada usia 12-13 tahun dengan hasil tuberkulin positif memiliki kadar sitokin Th2 (IL4, IL10 dan IL13) lebih rendah secara signifikan dan memiliki kadar sitokin Th1 (IFN $\gamma$ ) yang tinggi. Data ini mendukung hipotesis yang menyatakan bahwa penurunan infeksi dalam kasus ini infeksi tuberkulosis merupakan faktor yang mendasari meningkatnya prevalensi penyakit atopi.<sup>16</sup> Choi melaporkan bahwa pada pasien asma sedang-berat yang mendapat injeksi BCG perkutan dapat memperbaiki fungsi paru dan mengurangi penggunaan obat-obatan pada pasien dewasa. Kemajuan ini disertai dengan supresi respon imun Th2 dan menginduksi respon imun Th1 yaitu sitokin IL12 dan IFN $\gamma$ .<sup>11</sup>

IgG dalam hubungannya dengan atopi dianggap mempunyai fungsi yang mendua. Pada satu sisi IgG4 merupakan *blocking antibody* atau antibodi perintang. Pada sisi lain IgG4 dianggap berperan memperberat manifestasi penyakit atopi, karena aktivasi Fc $\gamma$ RI pada mastosit oleh IgG4 dapat mengakibatkan pelepasan berbagai mediator yang tidak dapat dibedakan dengan mediator hasil degranulasi akibat aktivasi Fc $\epsilon$ RI.<sup>33</sup> Penelitian lain ditemukan bahwa adanya ikatan pada Fc $\epsilon$ RI

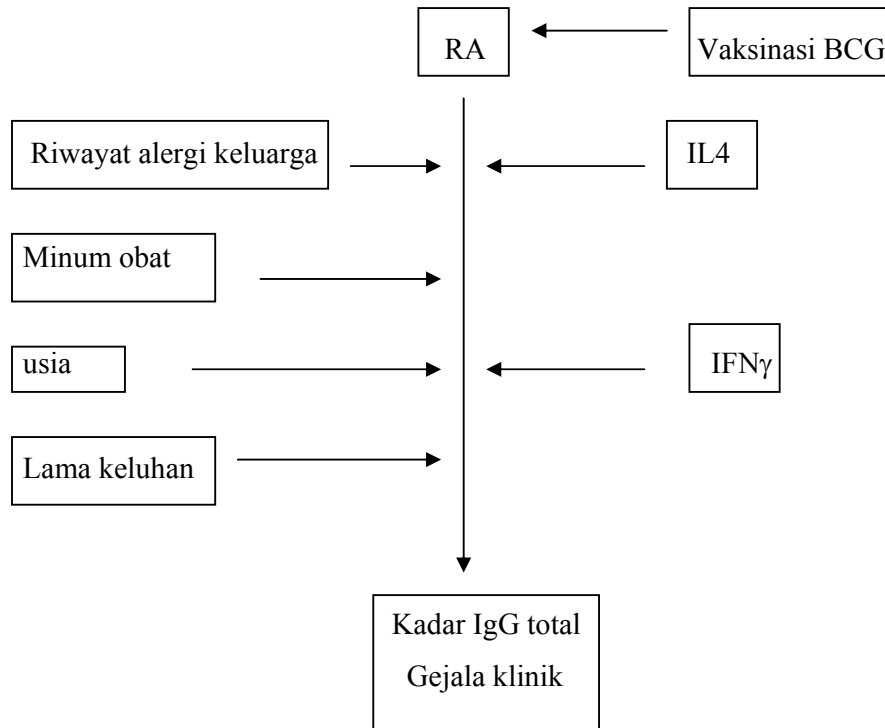
yang terjadi simultan dengan Fc $\gamma$ RII pada mastosit justru berakibat tidak adanya pembebasan histamin.<sup>34</sup>

Efek ITS terhadap perubahan gejala klinis dan perubahan imunologis yaitu penurunan kadar IgE dan peningkatan kadar IgG4 pada penderita RA telah banyak dilaporkan. Penelitian hubungan vaksinasi BCG dengan RA dimana IFN $\gamma$  sebagai promotor *switching* ke IgG pada sel B untuk menghambat *switching* IgE sehingga akan memperbaiki gejala klinik seperti pada asma serta peningkatan kadar IgG dan perbaiki gejala klinis RA belum pernah dilakukan.

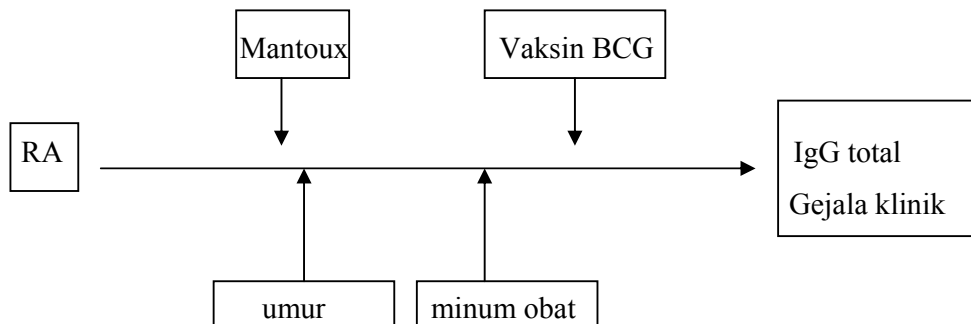
**2.4 MEKANISME KERJA VAKSIN BCG PADA RA**



## 2.5 KERANGKA TEORI



## 2.6 KERANGKA KONSEP



## **2.7 HIPOTESIS**

1. Pemberian vaksinasi BCG meningkatkan kadar IgG total serum penderita RA.
2. Pemberian vaksinasi BCG memperbaiki gejala klinik penderita RA.

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Ruang Lingkup**

Ilmu Kesehatan Telinga, Hidung dan Tenggorok – Bedah Kepala Leher sub bagian Alergi

#### **3.2 Waktu dan tempat penelitian**

Waktu : tahun 2003

Tempat : Klinik Alergi K.THT- Bedah KL RSUP Dr. Kariadi Semarang

#### **3.3 Jenis Penelitian**

*Randomized control trial, pre-test and post-test design.*

#### **3.4 Populasi dan sampel**

3.4.1. Populasi adalah penderita Rinitis Alergi derajat sedang-berat menurut kriteria WHO yang berobat di klinik alergi IK THT-Bedah KL RSUP Dr Kariadi Semarang.

3.4.2 Cara pemilihan sampel: penderita Rinitis Alergi persisten derajat sedang-berat yang berobat ke klinik K.THT-Bedah KL RSUP Dr. Kariadi Semarang pada

periode penelitian dan memenuhi kriteria inklusi dan eskresi. Sampel diambil secara acak dengan menggunakan tabel random.

### 3.4.3 Besar sampel

Untuk memperkirakan besar sampel dari dua kelompok pada penelitian ini menggunakan rumus:<sup>35</sup>

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

S: simpang baku kedua kelompok

$X_1 - X_2$  : perbedaan klinis yang diinginkan

$\alpha$  : tingkat kemaknaan

$Z\beta$  : power

n : jumlah sampel

Menurut laporan penelitian Guez<sup>36</sup>, dengan simpang baku sebesar 1,1 kIU/l dan perbedaan kadar IgG: 0,7 kIU/l, maka dengan  $\alpha = 0,05$  dan power 80% didapat  $Z\alpha = 1,96$   $Z\beta = 0,892$  ;  $S = 1,1$  ;  $X_1 - X_2 = 0,7$ . Jumlah sampel (n) tiap kelompok didapatkan 19,387 dibulatkan 19 orang. Untuk menjaga terjadinya drop out, maka dilebihkan 10%, sehingga jumlah sampel tiap kelompok 20,9 dibulatkan 21.



#### 3.4.4 Kriteria Inklusi

1. Penderita pria atau wanita umur 15 – 50 tahun
2. Memenuhi kriteria diagnosis Rinitis Alergi sedang-berat dan persisten .
3. Hasil tes alergi (prick test) positif 3 ( sama dengan kontrol histamin ) atau lebih terhadap satu atau lebih alergen.
4. Bersedia ikut dalam penelitian.

#### 3.4.5. Kriteria Eksklusi

1. Penderita mempunyai penyakit akibat komplikasi RA, misalnya: sinusitis, polip nasi.
2. Penderita mempunyai penyakit sistemik ( DM, Hipertensi )
3. Kelainan anatomis yang mengganggu hasil terapi ( Septum deviasi, konka hipertropi ).
4. Menderita penyakit TBC, asma.
5. Test mantoux positif.
6. Wanita hamil / menyusui
7. Mendapat terapi kortikosteroid oral 2 minggu terakhir dan antihistamin 5 hari terakhir.

#### 3.4.6 Kriteria drop out

1. Terjadi efek samping terapi yang tidak dapat ditoleransi.

3. Mengundurkan diri selama penelitian atau pindah alamat sehingga tidak dapat melanjutkan kontrol.

### **3.5 Variabel Penelitian**

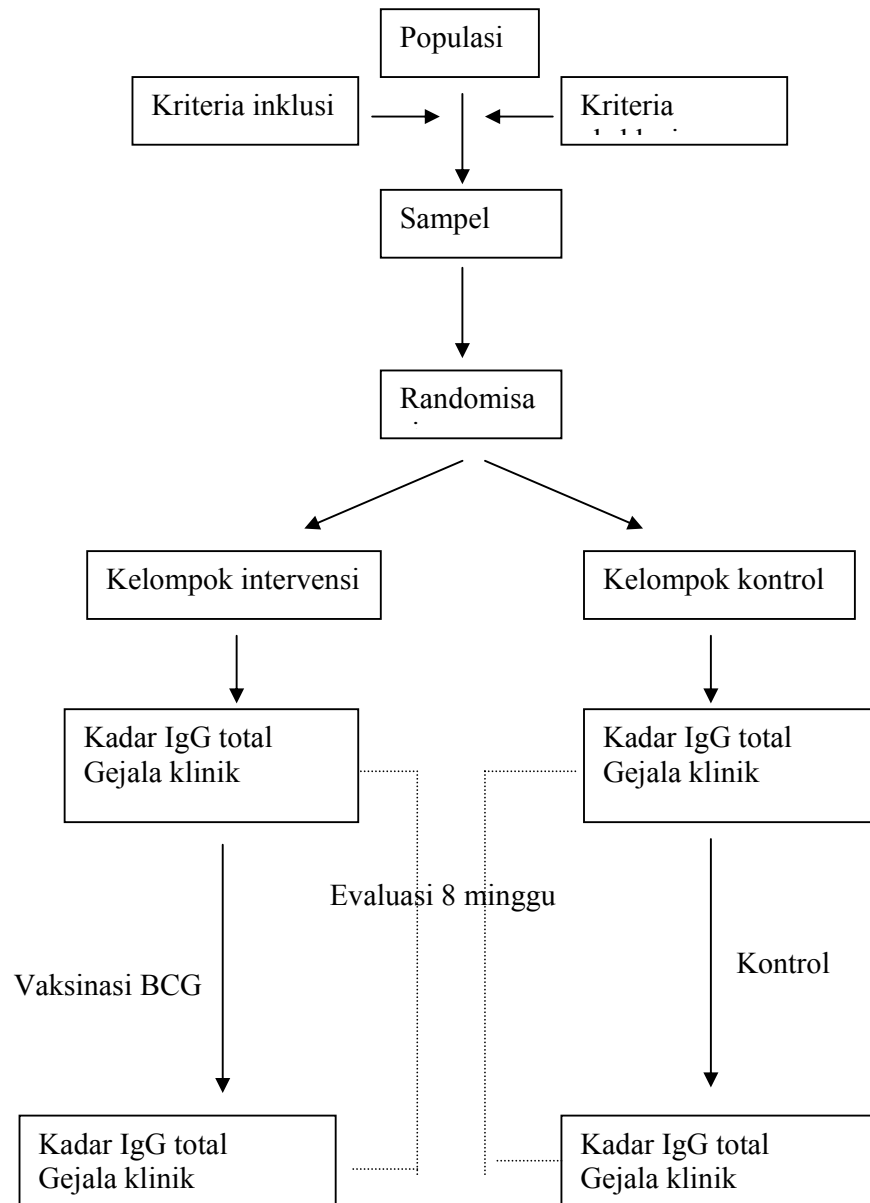
3.5.1. Variabel bebas: vaksinasi BCG, kontrol

3.5.2. Variabel tergantung:

1. Kadar IgG total serum
2. Gejala klinik.

3.5.3. Variabel pengaruh adalah: umur, lama keluhan, riwayat alergi keluarga, minum obat.

### 3.6.ALUR PENELITIAN



### 3.6.1 Pengumpulan data dan pengukuran

1. Penderita yang datang di klinik alergi dianamnesa, dilakukan *prick test* (test tusuk kulit) dengan hasil +3 ( sama dengan kontrol histamin ) atau lebih atau pseudopodia.
2. Apabila memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dimasukkan sebagai sampel. Selanjutnya dengan tabel random sampel dibagi menjadi kelompok BCG dan kelompok kontrol.
3. Penderita mengisi *informed consent* sebagai bukti kesediaannya menjadi peserta penelitian.
4. Semua penderita mengisi kuesioner untuk pencatatan skor gejala klinik.
5. Awal penelitian semua penderita dilakukan test mantoux.
6. Sebelum diberi perlakuan, kedua kelompok dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar IgG total serum.
7. Kelompok BCG mendapat injeksi intrakutan vaksin BCG 0,1 ml di regio deltoid kiri. Kelompok kontrol mendapat injeksi menggunakan pelarut BCG sebanyak 0,1 ml intrakutan di regio deltoid kiri. Keluhan yang timbul akibat penyuntikkan dicatat pada kuesioner.
8. Penderita kontrol setiap minggu dengan menyerahkan kuesioner gejala klinik yang telah diisi telah tiap hari hingga penelitian berakhir.
9. Setiap penderita dibawakan obat dekongestan dan antihistamin dengan catatan: 1. obat-obat tersebut diminum apabila mengalami gejala klinik yang tidak bisa diatasi tanpa obat dan jumlah obat yang diminum dicatat setiap hari, 2. Kuesioner gejala klinik diisi terlebih dahulu sebelum minum obat.

10. Disarankan untuk mengurangi kontak dengan alergen
11. Akhir penelitian kedua kelompok dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar IgG total serum.

### **3.7 DEFINISI OPERASIONAL**

1. Kriteria RA yang dipakai pada penelitian ini, adalah: RA dengan gejala klinik

- rinore
- obstruksi hidung
- hidung gatal
- bersin- bersin

2. *Klasifikasi RA persisten WHO 2000 adalah penderita RA dengan gejala:*

- > 4 hari / minggu
- dan > 4 minggu

Klasifikasi RA sedang-berat, didapatkan satu atau lebih hal-hal berikut ini:

- gangguan tidur
- gangguan aktifitas sehari-hari/ malas/ olah raga
- gangguan pekerjaan atau sekolah
- keluhan dirasakan mengganggu

2. Prick test atau test tusuk kulit dilakukan di regio volar lengan bawah, ditunggu 15 menit. Hasilnya dibandingkan dengan kontrol histamin. Bentol yang timbul sama dengan histamin nilai +3. Bentol lebih besar dari histamin atau pseudopodia nilai +4. Besar bentol kurang dari histamin nilai +2 atau +1.

3. Skor gejala klinik. Konsep untuk mengukur perbaikan skor gejala klinik pada penelitian yang pernah dilakukan, dinilai gejala klinik dengan skoring 0 sampai 3, meliputi:

0 : tanpa gejala

1 (ringan) : ada gejala tetapi tidak mengganggu

2 (sedang) : gejala mengganggu, tetapi aktivitas dan tidur masih normal

3 (berat) : gejala mengganggu aktivitas dan tidur

Penilaian dilakukan terhadap hidung gatal, hidung berair, bersin – bersin, dan hidung tersumbat. Penderita mencatat keluhannya setiap hari pada daftar kuesioner.

3. Hari bebas gejala adalah jumlah hari dimana skor tertinggi tiap – tiap gejala adalah 0 selama penelitian.

5. Hari nyaman adalah jumlah hari dimana skor tertinggi tiap –tiap gejala adalah 1 selama penelitian.

6. Kadar IgG yang diperiksa diambil dari serum subyek penelitian dengan metode ELISA dengan ukuran mg/mL.

7. Hari minum obat adalah jumlah hari penderita minum obat selama penelitian.

8. Respon test Mantoux: dengan menyuntikkan 0,1 ml PPD (Purified Protein Derivat) intrakutan, hasilnya dibaca setelah 72 jam. Positif bila indurasi  $\geq$  10 mm, intermediate, bila 5-10 mm dan negatif:  $<$  5 mm.

9. Vaksin BCG diberikan dengan dosis 0,1 ml intrakutan. Untuk analisis dilakukan pengkatagorian: kelompok dengan BCG dan tanpa BCG.

10. Lama keluhan dalam penelitian ini adalah lama keluhan sebelumnya dalam satuan bulan.

12. Riwayat alergi keluarga adalah ada atau tidaknya penyakit alergi pada keluarga penderita.

### **3.8 BAHAN DAN ALAT PENELITIAN**

1. Ekstrak allergen buatan LAPI Jakarta, dikerjakan dengan prick test ( test tusuk kulit ) hingga timbul bentol dan eritema. Sebagai kontrol positif dipakai larutan histamin dan kontrol negatif dipakai larutan buffer fosfat yang merupakan pelarut alergennya.
2. Vaksin BCG yang digunakan adalah vaksin BCG kering mengandung kuman hidup dari biakan Bacillus Calmette & Guerin Institut Pasteur Paris No. 1173 P2 buatan Biofarma Bandung. Vaksin dilarutkan dengan pelarutnya kemudian disuntikkan intrakutan di daerah deltoideus dengan dosis 0,1 ml sampai terbebtuk bentol 8-10 mm.
3. Test Mantoux dengan menggunakan PPD RT 23 (Purufied Protein Derivat) buatan Biofarma Bandung.
4. Untuk mengukur kadar IgG subyek menggunakan Human IgG ELISA buatan Diagnostic Automation, Inc
5. Kuesioner data penderita dan catatan harian penderita yang berisi pertanyaan tentang skor berat ringannya gejala hidung.

### 3.9 ETIKA

Sebelum dilakukan penelitian mendapatkan ijin dan telah ditandatangani oleh Komite Etik FK UNDIP dan RS Dr. Kariadi Semarang. Awal penelitian penderita menyetujui informed consent. Apabila penelitian sudah berjalan, maka penelitian dapat dihentikan bila terjadi efek samping dan atau penderita minta berhenti.

### 3.10 RANCANGAN ANALISIS DATA

Analisis data dengan menggunakan program SPSS terdiri dari :

- a. Deskriptif:
  - variabel dengan skala pengukuran rasio dinyatakan dalam rerata dan SD, disajikan dalam bentuk tabel.
  - perubahan tiap gejala klinik per-minggu disajikan dalam bentuk grafik.
- b. Analisis untuk uji hipotesis:

Data diuji normalitas distribusinya terlebih dahulu dengan uji Kolmogorov-Smirnov, apabila data IgG dan gejala klinik berdistribusi normal, maka menggunakan uji independent t-test dan paired t-test dan bila distribusi tidak normal maka dilakukan uji Mann Whitney serta perangkat bertanda Wilcoxon.<sup>35</sup>
- c. Derajat kemaknaan apabila  $p < 0,05$ .





## **BAB 4**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **5.1 HASIL PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan di sub bagian alergi, IK THT-KL RS Dr. Kariadi Semarang. Jumlah semua responden yang ikut dalam penelitian ini ada 44 orang. Dari 44 orang tersebut, 22 responden sebagai kelompok yang mendapat terapi vaksinasi BCG, sedangkan 22 sisanya sebagai kelompok kontrol yang tidak mendapat terapi vaksinasi BCG.

##### **5.1.1 Karakteristik subyek penelitian**

Pada tabel 1 dapat dilihat responden kelompok BCG dan kelompok kontrol mempunyai rentang umur 15 – 44 tahun dan rerata umur  $25,83 \pm 7,79$  tahun. Kelompok perlakuan di awal penelitian ada 22 orang, sedangkan kelompok kontrol 22 orang. Akhir penelitian 20 orang pada kelompok perlakuan dan 19 orang kelompok kontrol. Hal ini disebabkan serum responden yang akan diperiksa habis, dan 1 orang responden drop out.

Tabel 1. Diskripsi data subyek penelitian

	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD
Umur	25,83	23,50	15,00	44,00	7,79
Lama keluhan	48,56	36,00	6,00	120,00	34,53

Hasil tabel 1 menunjukkan rentang lama keluhan responden kelompok BCG dan kontrol antara 6,00 – 120,00 bulan, rata – rata 48,56 bulan.

Tabel 2. Distribusi berdasar umur, lama keluhan

	BCG	Kontrol	<i>p</i>
Median umur	23,00	23,50	0,51
Median lama keluhan	36,00	36,00	0,52

*Mann Whitney U-test*

Dilihat pada tabel 2 tampak distribusi berdasarkan umur ( $p: 0,51$ ) tidak ada perbedaan antara subyek kelompok BCG dan kelompok kontrol. Berdasarkan distribusi lama keluhan antara kelompok BCG dan kelompok kontrol juga tidak ada perbedaan ( $p: 0,52$ ),

Pada tabel 3 ditunjukkan distribusi berdasar jenis kelamin dan riwayat alergi keluarga tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok BCG dan kelompok kontrol ( $p: 0,23$ ).

Tabel 3. Distribusi berdasar jenis kelamin dan riwayat alergi keluarga

	BCG	Kontrol	<i>p</i>
Jenis kelamin			0,23
Laki – laki	8	10	
Perempuan	14	12	
Riwayat alergi keluarga			0,75
Ya	8	13	
Tidak	13	6	

*Chi Square*

Berdasar tingkat sosial ekonomi penderita pada penelitian ini yang dilaksanakan di sub bagian alergi THT-KL RS Dr. Kariadi Semarang dapat diasumsikan kedua kelompok dalam keadaan seimbang. Dari tabel 2 dan 3 tampak bahwa distribusi berdasar umur, lama keluhan, jenis kelamin dan riwayat alergi antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna sehingga dapat diartikan kedua kelompok dalam keadaan seimbang.

#### 5.1.2. Distribusi kadar IgG total

Tabel 4. Diskripsi kadar IgG total

	N	Mean	Min	Max	SD
IgG	21	19,86	7,66	30,64	6,73

Hasil tabel 4 menunjukkan rerata kadar IgG total responden adalah  $19,86 \pm 6,73$  mg/mL dengan rentang nilai 7,66 – 30,64 mg/mL. Dilihat dari jumlah responden, selanjutnya digunakan uji Wilcoxon untuk uji dalam kelompok dan uji Mann Whitney untuk antar kelompok.

Tabel 5. Median kadar IgG total kelompok BCG dan kontrol sebelum dan sesudah vaksinasi BCG

	BCG (n=20)		Kontrol (n=18)		$p^{\#}$
	Median	X (SB)	Median	X (SB)	
Sebelum	20,57	19,71 (6,87)	22,35	20,27 (6,47)	0,88
Sesudah	21,24	20,53 (5,59)	19,70	19,63 (7,98)	0,88
Beda kadar	1,22	0,82 (4,62)	0,67	0,64 (4,82)	0,66
$p^*$		0,39		0,62	

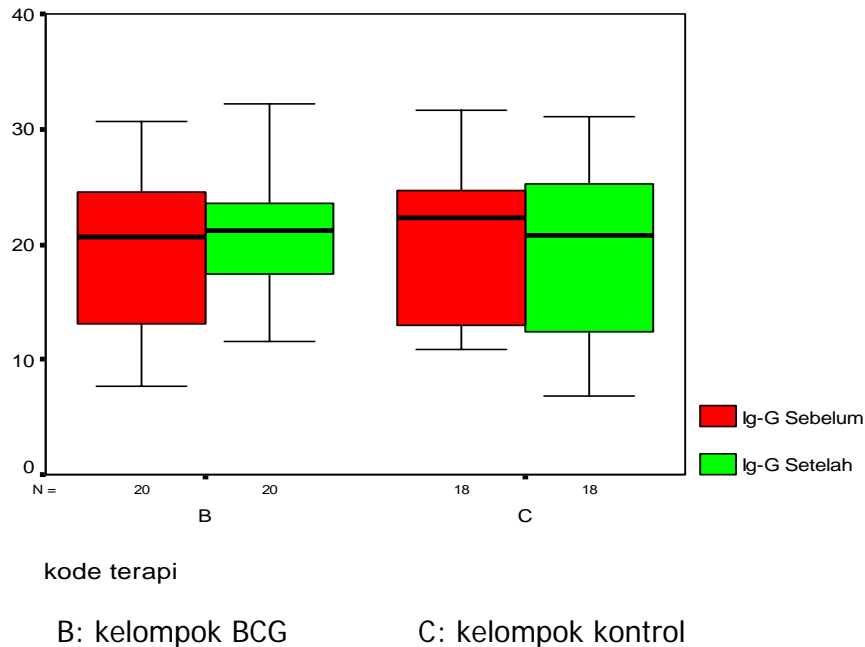
\* : *Wicoxon signed rank test*      X: rerata      SB: Simpang Baku  
 #: *Mann Whitney U test*

Pada tabel 5 dapat dilihat median IgG total sebelum perlakuan kelompok BCG sebesar 20,57 mg/mL dan median IgG total sesudah perlakuan sebesar 21,24 mg/mL. Ditunjukkan adanya kenaikan sebesar 1,22 mg/mL dan nilai  $p$ : 0,39 hal ini berarti tidak ada perbedaan bermakna meski ada kenaikan kadar IgG total. Demikian juga pada kelompok kontrol terjadi perubahan median IgG total sebelum perlakuan dan median IgG total sesudah perlakuan. Pada kelompok ini terjadi penurunan kadar IgG total sebesar 0,67 mg/mL dengan nilai  $p$ : 0,62 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna.

Dengan menggunakan analisa *Mann Whitney U test*, median IgG total antara kelompok yang diberi BCG dibandingkan kelompok kontrol, nilai  $p$ : 0,88 yang berarti tidak ada perbedaan bermakna.

Pada uji *Mann Whitney U test*, beda kadar IgG total antara kelompok BCG dibandingkan kelompok kontrol ( $p$ : 0,66) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna.

Gambar 1 akan lebih menjelaskan perbedaan median kadar IgG total kelompok BCG dan kelompok kontrol sebelum dan sesudah perlakuan.



Gambar 1. Median kadar IgG total kelompok BCG dan kontrol.

Pada gambar 1 tampak bahwa pada kelompok BCG sesudah perlakuan terjadi peningkatan kadar IgG total, meskipun peningkatan tersebut tidak bermakna, sedangkan kelompok kontrol terjadi penurunan kadar IgG total meskipun tidak bermakna.

Jadi hipotesis bahwa pemberian vaksinasi BCG meningkatkan kadar IgG total serum penderita RA tidak terbukti.

### 5.1.3. Skor gejala klinik

Indikator perbaikan gejala klinik RA adalah berkurangnya skor gejala klinik yang berupa hidung gatal, hidung berair, bersin – bersin, hidung tersumbat dan gejala total. Skor gejala klinik merupakan data ordinal maka untuk uji beda median

gejala klinik digunakan uji Wilcoxon untuk satu kelompok dan uji Mann Whitney untuk perbedaan antar kelompok.

Tabel 6. Median skor gejala klinik sebelum dan sesudah pada kelompok BCG

	Sebelum	sesudah	<i>p</i>
Hidung gatal	2,00	0,71	< 0,001
Hidung tersumbat	3,00	0,86	< 0,001
Bersin	3,00	1,28	< 0,001
Hidung berair	3,00	1,14	< 0,001
Skor total	10,00	4,00	< 0,001

*Wilcoxon signed rank test*

Hasil uji Wilcoxon median seluruh skor gejala klinik sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG nilai *p*: 0,001 menunjukkan ada perbedaan yang bermakna.

Tabel 7. Median skor gejala klinik sebelum dan sesudah pada kelompok kontrol

	Sebelum	sesudah	<i>p</i>
Hidung gatal	2,00	1,00	< 0,001
Hidung tersumbat	3,00	1,43	< 0,001
Bersin	3,00	1,57	< 0,001
Hidung berair	3,00	1,43	< 0,001
Skor total	10,50	5,47	< 0,001

*Wilcoxon signed rank test*

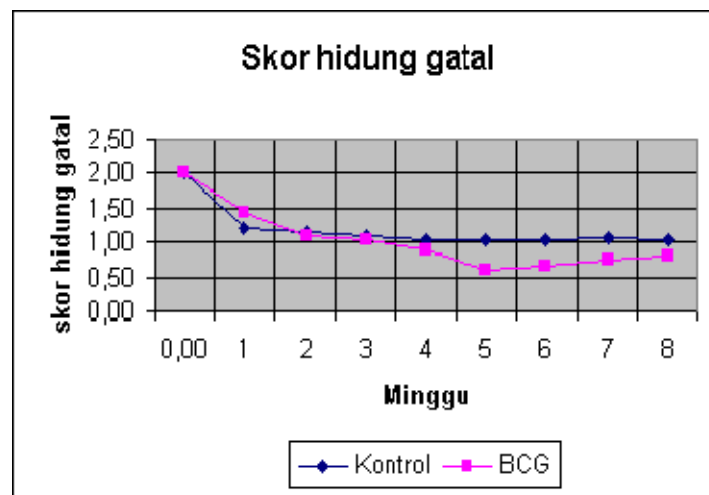
Demikian juga pada kelompok kontrol skor gejala klinik sebelum dan sesudah perlakuan menunjukkan ada perbedaan bermakna ( tabel 7 ).

Tabel 8. Delta ( $\Delta$ ) skor gejala klinik kelompok BCG dan kelompok kontrol

	BCG	Kontrol	<i>p</i>
Hidung gatal	1,14	0,79	0,27
Hidung berair	1,57	0,93	0,15
Bersin-bersin	1,58	1,22	0,27
Hidung tersumbat	2,00	1,36	0,15
Skor total	5,56	4,7	0,19

*Mann Whitney U Test*

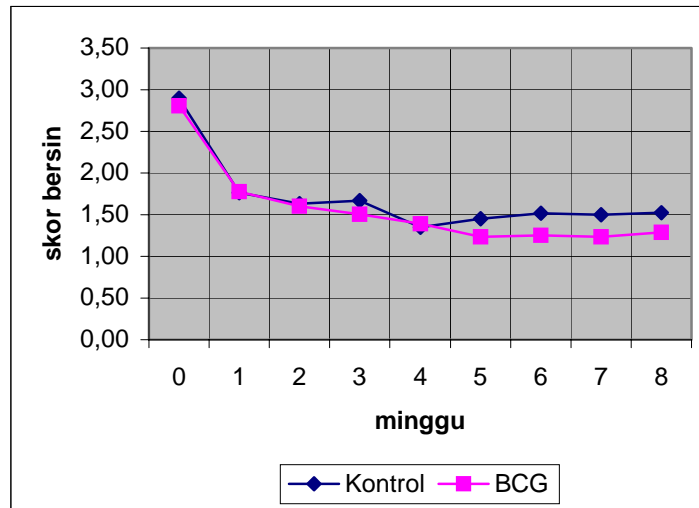
Pada tabel 8 dengan analisa *Mann Whitney* tampak delta ( $\Delta$ ) skor gejala klinik hidung gatal (*p*: 0,27 ), hidung berair (*p*: 0,15 ), bersin-bersin (*p*:0,27 ), hidung tersumbat (*p*: 0,15 ) dan gejala total (*p*:0,19 ) antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak ada perbedaan bermakna. Dengan demikian hipotesis bahwa vaksinasi BCG memperbaiki gejala klinik RA ditolak.



Gambar 2. skor hidung gatal selama 8 minggu kelompok BCG dan kontrol.

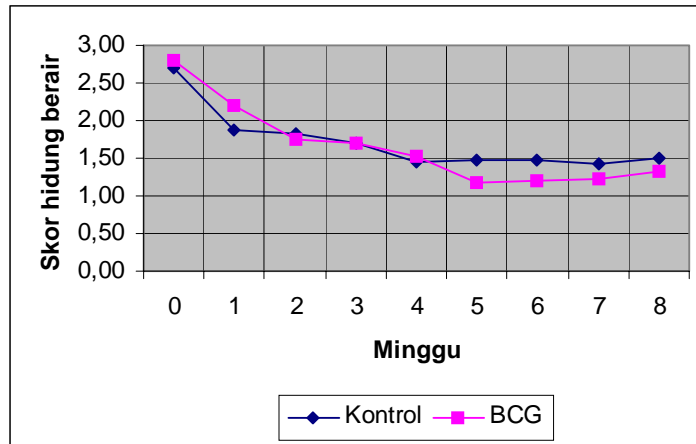


Gambar 2 menunjukkan adanya penurunan yang bermakna gejala hidung gatal selama penelitian baik pada kelompok BCG maupun pada kelompok kontrol. Tampak pula kelompok BCG terjadi penurunan yang lebih besar dibanding kelompok kontrol.



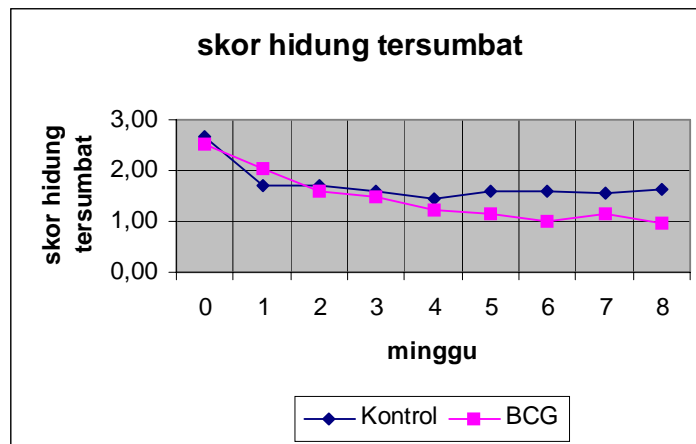
Gambar 3. Skor bersin – bersin selama 8 minggu kelompok BCG dan kontrol

Gejala bersin selama penelitian kelompok BCG dan kelompok kontrol terjadi penurunan dengan perbedaan bermakna, meskipun penurunan pada kelompok kontrol lebih rendah dibanding kelompok BCG ( gambar 3 ).



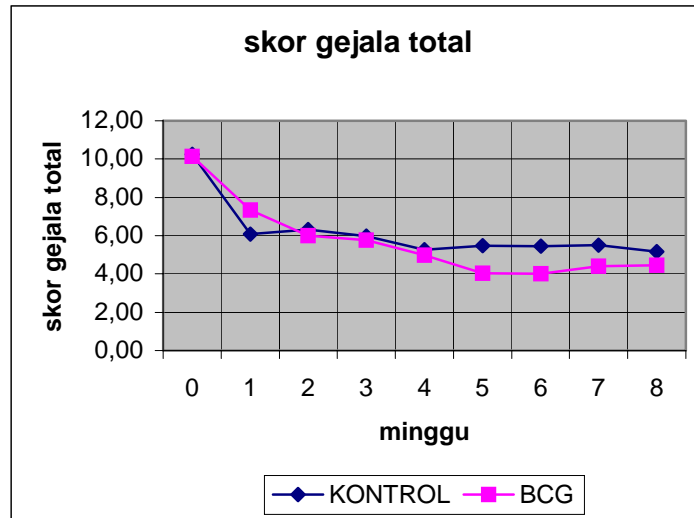
Gambar 4. Skor hidung berair selama 8 minggu kelompok BCG dan kontrol

Gambar 4 tampak skor gejala hidung berair juga terjadi penurunan dengan perbedaan bermakna baik pada kelompok BCG maupun kelompok kontrol tiap minggu selama penelitian.



Gambar 5. Skor hidung tersumbat selama 8 minggu kelompok BCG dan kontrol.

Pada gambar 5 ditunjukkan adanya penurunan skor gejala hidung tersumbat tiap minggu selama penelitian yang bermakna pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.



Gambar 6. Skor gejala total selama 8 minggu kelompok BCG dan kontrol

Skor gejala total selama penelitian baik kelompok BCG maupun kelompok kontrol juga terjadi penurunan bermakna yang ditunjukkan pada gambar 6. Tampak pada kelompok BCG terjadi penurunan yang lebih besar dibanding kelompok kontrol. Walaupun demikian uji statistik pada tiap minggu tidak menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok BCG dan kelompok kontrol.

### 5.1.3. Hari bebas gejala, hari nyaman dan jumlah minum obat

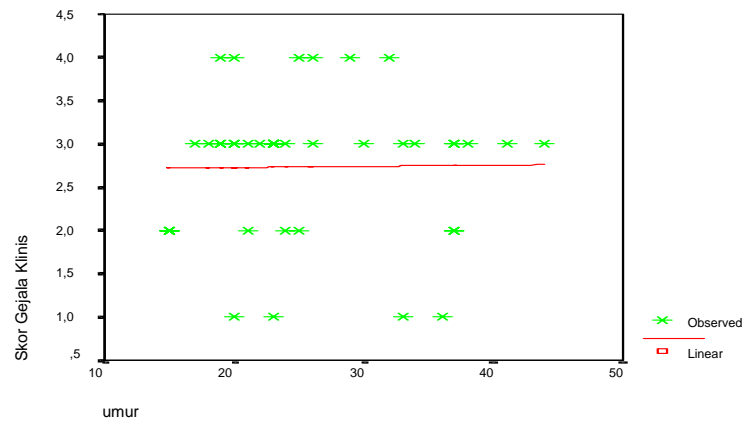
Skor 0 ( hari bebas gejala ), skor 1 ( hari nyaman ) dan minum obat merupakan data ordinal, selanjutnya digunakan uji Mann Whitney.

Tabel 10. Median hari bebas gejala, hari nyaman dan jumlah minum obat

	BCG	Kontrol	<i>p</i>
Skor 0	0,00	0,00	0,44
Skor 1	17,00	12,00	0,24
Minum obat	7,00	16,00	0,16

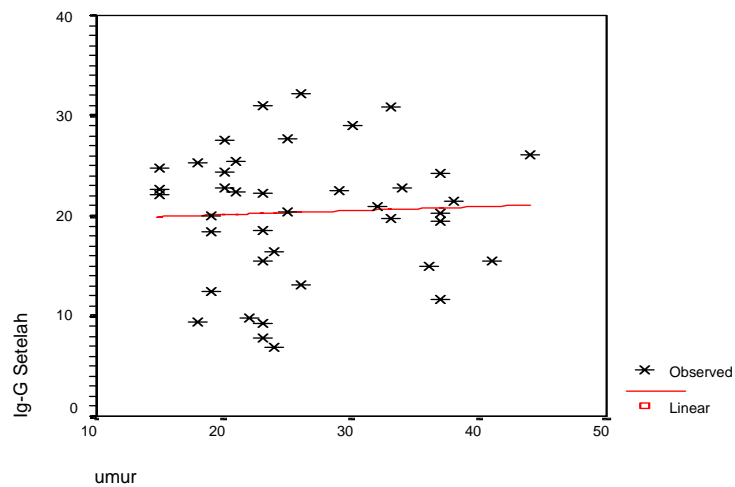
*Mann Whitney U test*

Dilihat pada tabel 10, tidak ada perbedaan bermakna pada median hari bebas gejala ( $p: 0,44$ ) antara kelompok BCG dan kelompok kontrol. Median hari nyaman ( $p: 0,24$ ) antara kedua kelompok juga tidak ada perbedaan bermakna meskipun kelompok BCG lebih banyak hari nyaman. Median hari minum obat kelompok BCG lebih rendah dibanding kelompok kontrol, namun demikian tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok BCG dan kelompok kontrol.



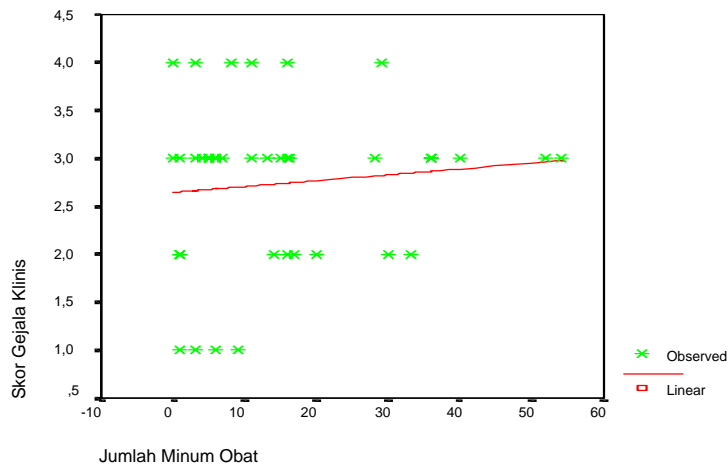
Gambar 7. Grafik korelasi antara variabel umur dengan SGK

Pada gambar 7 tampak antara variabel umur dengan skor gejala klinik menunjukkan tidak ada korelasi, baik umur kurang dari atau lebih dari 30 tahun. (  $r = -0,004$  dan  $p = 0,98$  )



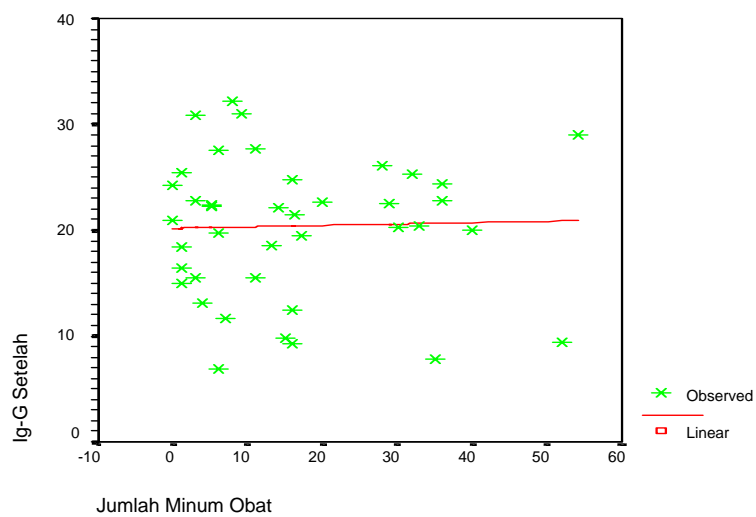
Gambar8. Grafik korelasi antara variabel umur dengan kadar IgG total.

Pada gambar 8 tampak grafik menunjukkan tidak ada korelasi antara umur dengan kadar IgG total (  $r = 0,45$  dan  $p = 0,78$  )



Gambar 9. Grafik korelasi variabel jumlah hari minum obat dengan SGK

Gambar 9 menunjukkan tidak ada korelasi antara variabel jumlah hari minum obat dengan SGK ( $r = 0,10$  dan  $p = 0,54$ ). Demikian juga antara variabel jumlah minum obat dengan kadar IgG tidak ada korelasi,  $r = -0,12$  dan  $p = 0,92$  (gambar 10).



Gambar 10. Grafik korelasi antara variabel jumlah hari minum obat dengan kadar IgG total

## 5.2 PEMBAHASAN

Hingga saat ini IT masih banyak digunakan untuk penelitian kadar IgG pada RA. Ditunjukkan oleh beberapa peneliti peningkatan kadar IgG pada penderita RA yang diberi IT. Tujuan penelitian ini melihat perubahan kadar IgG total pada penderita RA yang diberi perlakuan vaksinasi BCG. Hasilnya pada awal penelitian kadar IgG total antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak ada perbedaan bermakna. Setelah diberi perlakuan dan selama delapan minggu evaluasi, kadar IgG total antara kelompok BCG dan kelompok kontrol juga tidak berbeda bermakna. Kadar IgG total pada kelompok BCG terjadi peningkatan setelah diukur 8 minggu kemudian. Namun setelah dianalisa dengan *Wilcoxon signed rank test*, kadar IgG total awal dan akhir pada kelompok yang diberi vaksin BCG tidak berbeda bermakna. Sedangkan kadar IgG total kelompok kontrol turun setelah diukur delapan minggu kemudian, meski penurunan ini juga tidak bermakna.

Pembentukan IgG dipicu oleh IFN- $\gamma$ . Peningkatan produksi IFN- $\gamma$  dapat berhubungan dengan paparan yang disebabkan oleh bakteri dan selanjutnya akan terjadi rekrutmen sel mast. Pada sel mast diekspresikan Fc $\gamma$ RI yang merupakan reseptor IgG dan mempunyai afinitas yang tinggi. Reseptor IgG ini juga ditingkatkan oleh IFN- $\gamma$ . Penelitian oleh Okayama sesuai dengan pendapat ini, bahwa peningkatan ekspresi Fc $\gamma$ RI pada sel mast yang merupakan reseptor IgG dipicu oleh IFN- $\gamma$  pada *microenvironment* yang dominan Th1 dan IFN- $\gamma$  akan menurunkan ekspresi Fc $\epsilon$ RI yang merupakan reseptor IgE.<sup>31</sup>

Sel Th2 dengan IL4 sebagai sitokin utamanya telah diketahui mendominasi penderita RA. Pemberian vaksinasi BCG pada penderita RA diharapkan merubah *microenvironment* yang dominan Th2 menjadi dominan Th1 dengan IFN- $\gamma$  sebagai

sitokin utamanya. Selanjutnya akan meningkatkan sitokin IFN- $\gamma$  yang memicu ekspresi Fc $\gamma$ RI sebagai reseptor IgG dan menekan ekspresi Fc $\epsilon$ RI sebagai reseptor IgE. Seperti halnya pada hasil penelitian ini ada peningkatan kadar IgG total meskipun peningkatan tersebut tidak bermakna. Peningkatan kadar IgG total yang tidak bermakna kemungkinan disebabkan karena pada RA yang spesifik adalah IgG4 yang merupakan subklas IgG, sedang penelitian ini yang diperiksa adalah kadar IgG total, sehingga belum mencerminkan kadar IgG4.

Awal dan akhir penelitian skor gejala klinik pada masing – masing kelompok yaitu kelompok BCG dan kelompok kontrol terjadi penurunan yang bermakna. Perubahan skor gejala klinik tidak bermakna antara kelompok BCG dan kelompok kontrol, meskipun kelompok BCG menunjukkan perubahan yang lebih besar dibanding kelompok kontrol. Hasil penelitian ini sesuai dengan kesimpulan penelitian Choi<sup>11</sup>, yang menyatakan skor gejala asma tidak berubah secara bermakna pada penderita asma yang diberi vaksinasi BCG. Hal ini mungkin disebabkan adanya ikatan Fc $\epsilon$ RI yang terjadi secara simultan dengan Fc $\gamma$ RI pada mastosit yang berakibat tidak adanya pembebasan histamin.<sup>32</sup> Akan tetapi ada penelitian lain di Cina yang tidak sesuai dengan hasil penelitian ini, ternyata penelitiannya menunjukkan adanya penurunan gejala klinik rinitis alergi yang bermakna.<sup>36</sup> Perbedaan hasil penelitian ini mungkin disebabkan oleh karena Fc $\gamma$ RI yang merupakan reseptor IgG dengan afinitas yang tinggi pada sel mast ternyata berperan pada reaksi alergi fase segera. Jika ikatan hanya IgG pada resptornya Fc $\gamma$ RI yang diekspresikan di permukaan sel mast menyebabkan degranulasi mediator inflamasi



yang tidak berbeda dengan mediator yang distimulasi oleh FcεRI sebagai reseptor IgE, terutama adalah histamin. Dengan demikian masih tetap ada produksi histamin sehingga gejala klinik RA masih selalu tampak.<sup>12,31</sup>

Pola grafik skor gejala klinik pada minggu pertama pada masing – masing kelompok yaitu kelompok BCG dan kelompok kontrol yang hanya menerima pelarut BCG menunjukkan adanya penurunan. Hal ini dimungkinkan oleh karena efek *booster*, dimana pasien yang telah disensitisasi sebelumnya memiliki respon pemanggilan imun yang lebih kuat dan sangat cepat dalam 1 minggu setelah vaksinasi BCG.<sup>11</sup> Selain itu pada kedua kelompok disarankan untuk menghindari kontak dengan alergen ( *avoidance* ). Akan tetapi hasil analisis antara kelompok BCG dan kelompok kontrol perbedaan bermakna tidak ditemukan pada skor gejala klinik pada minggu pertama. Demikian pula pada minggu kedua sampai minggu kedelapan yang relatif stabil antara kelompok BCG dibanding kelompok kontrol tidak ada perbedaan bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian vaksin BCG sama baiknya dengan *avoidance* atau mungkin *avoidance* mempunyai pengaruh yang lebih besar daripada vaksin BCG.

Jumlah hari bebas gejala dan hari nyaman sama dengan skor gejala klinik tidak ada perbedaan bermakna meskipun jumlah hari bebas gejala dan hari nyaman kelompok BCG lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian sebelumnya yang mengemukakan evaluasi skor tiap hari terhadap hari bebas gejala dan hari nyaman merupakan suatu metode analisis yang sensitive.<sup>37</sup> Akan tetapi hasil penelitian ini mendukung bahwa *avoidance* merupakan bagian dari terapi RA yang penting.<sup>1,14</sup>

Jumlah minum obat selama 8 minggu evaluasi pada kelompok BCG lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Pada uji *Mann Whitney*, jumlah minum obat

tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian Choi. Menurut Choi pada penderita asma yang diberi vaksinasi BCG secara signifikan menurunkan jumlah minum obat.<sup>11</sup> Telah diketahui asma dan rinitis alergi mempunyai dasar patofisiologi yang sama yaitu dengan melibatkan sitokin Th2. Pada penelitian ini dilakukan perbaikan sistem imun, akan tetapi hasilnya berbeda mungkin disebabkan oleh karena pengaruh dari dosis, strain, durasi pemberian vaksinasi BCG dan faktor genetik.<sup>16</sup> Vaksin BCG yang digunakan pada penelitian ini adalah strain 1173 P2 Paris dengan dosis 0,1 ml (  $2 \times 10^5$  CFUs ) berbeda dengan di Jepang dimana vaksinasi BCG yang diberikan sampai usia 12 tahun dilakukan secara berulang hingga 3 kali.<sup>16</sup> Di Cina menggunakan BCG-PSN (Polysaccharide nucleotide BCG ) dengan dosis 0,5 ml dan frekuensi pemberian yang lebih sering menunjukkan pengurangan jumlah minum obat.<sup>36</sup> Faktor genetik juga menjadi pertimbangan yang tidak bisa diabaikan.<sup>14,16</sup> Hal ini diperkuat dengan adanya bukti bahwa masih tingginya paparan TBC di Indonesia dan pemberian vaksin BCG ternyata tetap tidak berbeda bermakna dimana tidak menurunkan jumlah minum obat. Lamanya RA yang diderita juga menjadi pertimbangan efektivitas vaksin BCG. Hal ini disebabkan perubahan – perubahan struktural dalam saluran nafas sebagai akibat kegagalan proses remodeling.<sup>36</sup>

Pola grafik korelasi baik antara variabel umur dan jumlah minum obat dengan skor gejala klinik tidak menunjukkan adanya korelasi. Demikian juga variabel umur dan jumlah hari minum obat dengan kadar IgG total tidak ditemukan adanya korelasi. Dengan demikian hasil penelitian ini tidak dipengaruhi oleh variabel pengganggu.

## **BAB 6**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **6.1 SIMPULAN**

Pengukuran kadar IgG total serum dan perubahan skor gejala klinik pada penderita RA yang diberi vaksinasi BCG, dapat disimpulkan:

1. Vaksinasi BCG tidak meningkatkan kadar IgG total serum.
2. Vaksinasi BCG tidak memperbaiki gejala klinik penderita RA.

#### **6.2 SARAN**

Perlu dilakukan penelitian lanjut dengan dosis vaksin BCG yang sama dengan pemberian yang berulang atau dosis yang lebih tinggi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Madiapura T, Surachman S, Sumarman I, Boesoirie TS. Parameter keberhasilan pengobatan rinitis alergi. *Otorhinolaryngologica Indonesiana* 2003; 23: 68-75
2. Abbas AK, Lichtman AH. Disease caused by immune responses: hypersensitivity and autoimmunity. In: *Cellular and molecular immunology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia. WB.Saunders Company. 2003; 411-23
3. Mc Geady SJ. Immunocompetence and allergy. *Pediatric* 2004: 1107-13
4. Sumarwan I. Respon seluler dan humoral reaksi alergi dalam mukosa hidung. Dalam: *Kursus penyegar penanggulangan penyakit alergi bidang THT, PIT Bukittinggi*. 1993
5. Naclerio R, Solomon W. Rhinitis and inhalant allergens. *JAMA*. December 10, 1997
6. Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2000; 55: 522-30
7. Abbas AK, Lichtman AH. B cell activation and antibody production. In: *Cellular and molecular immunology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia. WB Saunders Company.: 2003; 189-206
8. Lu FM, Chou CC, Chiang BL, Hsieh KH. Immunologic changes during immunotherapy in asthmatic children: increase IL13 and allergen-specific IgG4 antibody levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 419-23
9. Abbas AK, Lichtman. AH. Effector mechanisms of immune responses. In: *Cellular and molecular immunology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB. Saunders Company 2003; 241-73
10. Yilmaz M, Bingol G, Altintas D, Kendirli SG. Correlation between atopic disease and tuberculin responses. *Allergy* 2000; 55: 664-7
11. Choi SI, Yoh KI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 584-91

12. Suen RM, Gordon S. A critical review of IgG immunoglobulins and food allergy-implications in systemic health. [serial on line] [http://www.findarticles.com/p/articles/mi\\_m0ISW/is\\_241-141/ai\\_107201219](http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m0ISW/is_241-141/ai_107201219)
13. Erb KJ, Holloway JW, Soback A, Moll H, Gross GL. Infection of mice with mycobacterium bovis bacillus calmette guerin (BCG) suppresses allergen – induced airway eosinophilia. *J. Exp. Med* 1998; 187: 561-9
14. Peden DB. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ Health Perspec Supplements*. 2000
15. Fujieda S, Iho S, Kimura Y, Sunaga H, Igawa H, Sugimoto C, et al. DNA from mycobacterium bovis bacillus calmette guerin (MY-1) inhibits immunoglobulin E production by human lymphocytes. *Am J. Respir. Crit. CARE Med* 1999; 160: 2056-61
16. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1977; 275: 77-9
17. Sheikh J. Allergic rhinitis. [serial on line]. <http://www.emedicine.com/med/topic104.htm>
18. Nguyen QA. Allergic rhinitis. [serial on line}. <http://www.emedicine.com/ent/topic194.htm>
19. Bubnoff VD, Geiger MD, Bieber T. Antigen- presenting cells in allergy. *J Allergy Clin. Immunol*. 2001; 108: 1005-11
20. Uchida Y, Kurasawa K, Saito Y, Iwanoto I. Increase of dendritic cells of type 2 (DC2) by altered respon to IL4 in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1005-11
21. Lambrecht BN. Allergen uptake and presentation by dendritic cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 51-9
22. Suprihati, Nita, Tety M, Iwin S. Penatalaksanaan rinitis alergi sesuai WHO-ARIA. *Symposium Kongres Nasional XII Perhati-KL*. Bali. 2003; 1-12
23. Herten LV, Klauka T, Mattila H, Haahtela T. Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1211-14

24. Abbas AK, Lichtman AH. Immunity to microbes. In: Cellular and molecular immunology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB.Saunders Company 2003; 345-54
25. Chaplin DD. Overview of the immune response. J Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 442-58
26. Abbas AK, Lichtman AH. Innate immunity. In: Cellular and molecular immunology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2003; 275-97
27. Gordon BR. Immunotherapy basics. Otolaryngology Head and Neck Surgery. November 1995;113:587-601
28. Peng Z, Naclerio RM, Norman PS, Adkinson NF. Quantitative IgE and IgG-subclass responses during and after long-term ragweed immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1992 ;89: 519-27
29. Creticos PS. The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 559-74
30. Meulenbroek AJ, Zeijlemaker. Human IgG subclasses: useful diagnostic markers for immunocompetence. [serial on line] <http://www.xs4all.nl/~ednieuw/IgGsubclass/subkl.htm>
31. Karnen GB. Antigen dan antibodi. Dalam:Imunologi dasar. Edisi IV. Jakarta.2000; 25-7
32. Abbas AK, Lichtman AH. Antibodies and antigens. In: Cellular and molecular immunology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB.Saunders Company.2003; 43-60
33. Okayama Y, Hagan DD, Metcalfe DD. A comparison of mediators released or generated by IFN $\gamma$  treated human mast cells following aggregation of Fc $\gamma$ RI or Fc $\epsilon$ RI. The Journal of Immunology.2001;166:4705-12
34. Kepley CL, Taghvi S, Mackay G. Co-aggregation of Fc $\gamma$ RI with Fc $\epsilon$ RI on human mast cells inhibits antigen-induced secretion and involves SHIP-Grb2-Dok complexes. J. Biol. Chem.2004; 279
35. Bambang M, Moeslichan Mz, Sudigdo S, I Budiman, Harry P. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sudigdo S, Sofyan I. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta.1995;187-97
36. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House dust mite sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double blind, placebo controlled study. Allergy 2000; 55: 369-375

37. Sugiyono. Pengujian hipotesis komparatif. Dalam: Sugiyono. Statistika untuk penelitian. Alfabeta, Bandung 2000; 115-55
38. Jing L, Ding-fen L, Sui-ying L, Bao-qing S, Nan-shan. Efficacy of intramuscular BCG polysaccharide on mild to moderate bronchial asthma accompanied with allergic rhinitis: a randomized, double blind, placebo-controlled study. Chin Med J 2005; 19: 1595-603
39. Bertrand B, Jamart J, Marchal JL, Arendt C. Cetirizine and pseudoephedrine retard alone and in combination in the treatment of perennial allergic rhinitis: A double-blind multicentre study. Rhinology 1996; 34: 91-6

Lampiran 1

**SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN PESERTA PENELITIAN  
(INFORMED CONSENT)**

---

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : .....

Umur : .....

Pekerjaan : .....

Alamat : .....

Setelah memperoleh penjelasan sepenuhnya serta memahami tentang tujuan, manfaat dan resiko yang mungkin timbul dalam penelitian berjudul:

EFEK TERAPI VAKSINASI BCG TERHADAP PERUBAHAN KADAR IgG  
TOTAL DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIK  
PADA RINITIS ALERGI

Menyatakan setuju ikut serta/ mengikutsertakan anak/ adik saya bernama  
....., dalam penelitian dan bersedia mematuhi semua ketentuan yang  
berlaku dalam penelitian tersebut.

Semarang, .....

Peneliti,

(dr. Ratna Setyo W)

Yang menyatakan,

(.....)

Peserta/ keluarga peserta



Lampiran 2

**CATATAN PENDERITA RINITIS ALERGI**

No CM:   *Tanggal:*     
Kode terapi:

1. No urut penderita :
2. Nama penderita :
3. Alamat lengkap :
4. Umur :
5. Jenis kelamin : 1. laki –laki   
2. wanita

6. Hasil tes kulit positif terhadap:

- 1. Debu rumah
- 2. Human dander
- 3. Mixed fungi
- 4. Mite cultur
- 5. Cat dander
- 6. Dog dander
- 7. Kecoa

7. Lama keluhan penyakit:

8. Manifestasi penyakit lain:

9. Riwayat alergi keluarga:

- 1. ayah
- 2. ibu
- 3. ayah dan ibu

4. saudara kandung

5. kakek/ nenek

6. saudara ayah/ ibu

8. tidak ada

10. Apakah pernah menderita TBC/ berobat ke BP4 sebelumnya

1. ya

2. tidak

11. Hasil test mantoux/ PPD 5 TU

1. diameter panjang bentol:.....mm

2. diameter pendek bentol.....mm

Lampiran 3:

**CATATAN HARIAN GEJALA HIDUNG (PILEK) OLEH PENDERITA**

1. No urut penderita:

2. Kode obat

:

3. Nama penderita :

4. Alamat lengkap :

**Catalah beratnya keluhan anda dengan cara penilaian sebagai berikut**

Skor

deskripsi

0

tidak ada gejala

1

gejala pilek ringan, tidak mengganggu

2

gejala pilek mengganggu, tapi tidak ganggu aktivitas **atau**

tidur

3

gejala pilek mengganggu aktivitas dan tidur

Keluhan	Senin	Selasa	Rabu	Kamis	Jumat	Sabtu	Minggu
Bersin							
Hidung berair							
Hidung buntu							
Minum obat berapa kali/hari							
Keluhan setelah Suntik berupa							

Lampiran 4:

### **PENGUKURAN TOTAL HUMAN IgG**

Pengukuran total human Immunoglobulin G (IgG) secara kuantitatif, dibuat oleh *Diagnostic Automation, Inc.*

Prinsip prosedur:

Pengukuran sandwich ELISA menggunakan format *microwell*.

Pasien dan pengenceran standart:

Setiap serum atau plasma spesimen diencerkan menjadi 1: 10.000 dengan *Phosphate Buffered Saline* (PBS).

Bahan:

Anti-Human IgG coated microwell strips 12x8 dengan plastik penutup

HRP conjugated goat anti-human IgG – 12mL

IgG standart (pre-diluted) – 1 mL

TMB/ substrat peroxide untuk pewarnaan – 12 mL

IgG specimen yang diencerkan – 60 mL

Sulfuric acid, reagen terakhir (0,5 N) – 12mL

15 x buffer pencuci – 60 ml

Range: 0,20 mg/ mL – 21,0 mg/ mL

Cara kerja:

Setiap reagen bisa pada suhu kamar sebelum digunakan.

1. Tambahkan 100  $\mu$ L spesimen yang diencerkan atau standart pada setiap *microwell* (sumuran).
2. Diinkubasi pada suhu kamar selama 45 menit.

3. Bilas dan cuci setiap microwell 4 kali dengan larutan buffer (larutan buffer diencerkan 1:15 dengan *reagent grade water*)
4. Tambahkan 100  $\mu\text{L}$  HRP conjugated goat anti-human IgG pada setiap sumuran.
5. Diinkubasi pada suhu kamar selama 45 menit.
6. Bilas dan cuci seperti step ke-3.
7. Tambahkan 100  $\mu\text{L}$  TMB/ substrat peroxide dan diinkubasi pada suhu kamar selama 45 menit.
8. Akhiri dengan 100  $\mu\text{L}$  0,5 N sulfuric acid.
9. Dibaca zero microwell pada 450 nm menggunakan spesimen zero controlwell.

Penentuan Optical density (OD) dari sisa sumuran.

# Explore

## Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Ig-G Sebelum	20	90,9%	2	9,1%	22	100,0%
Ig-G Setelah	20	90,9%	2	9,1%	22	100,0%

## Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Ig-G Sebelum	Mean	19,711560	1,5362019	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	16,496252	
		Upper Bound	22,926868	
	5% Trimmed Mean	19,773511		
	Median	20,574000		
	Variance	47,198		
	Std. Deviation	6,8701038		
	Minimum	7,6635		
	Maximum	30,6445		
	Range	22,9810		
	Interquartile Range	11,8651		
	Skewness	-,200	,512	
	Kurtosis	-1,098	,992	
	Ig-G Setelah	Mean	20,536170	1,2520992
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	17,915496	
		Upper Bound	23,156844	
5% Trimmed Mean		20,597500		
Median		21,238000		
Variance		31,355		
Std. Deviation		5,5995577		
Minimum		7,8209		
Maximum		32,1475		
Range		24,3266		
Interquartile Range		6,9116		
Skewness		-,289	,512	
Kurtosis		,637	,992	

# Explore

## Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Ig-G Sebelum	18	81,8%	4	18,2%	22	100,0%
Ig-G Setelah	18	81,8%	4	18,2%	22	100,0%

## Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Ig-G Sebelum	Mean	20,270139	1,5257349	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	17,051120	
		Upper Bound	23,489158	
	5% Trimmed Mean	20,155460		
	Median	22,353250		
	Variance	41,902		
	Std. Deviation	6,4731450		
	Minimum	10,9405		
	Maximum	31,6640		
	Range	20,7235		
	Interquartile Range	11,9483		
	Skewness	-,053	,536	
	Kurtosis	-1,052	1,038	
	Ig-G Setelah	Mean	19,626572	1,8809619
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	15,658089	
		Upper Bound	23,595055	
5% Trimmed Mean		19,700580		
Median		20,830000		
Variance		63,684		
Std. Deviation		7,9802456		
Minimum		6,8830		
Maximum		31,0380		
Range		24,1550		
Interquartile Range		14,0497		
Skewness		-,158	,536	
Kurtosis		-1,345	1,038	

## NPar Tests

### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Ig-G Sebelum	21	19,855724	6,7286594	7,6635	30,6445
Ig-G Setelah	20	20,536170	5,5995577	7,8209	32,1475

## Wilcoxon Signed Ranks Test

### Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Ig-G Setelah - Ig-G Sebelum	Negative Ranks	11(a)	7,45	82,00
	Positive Ranks	9(b)	14,22	128,00
	Ties	0(c)		
	Total	20		

a Ig-G Setelah < Ig-G Sebelum

b Ig-G Setelah > Ig-G Sebelum

c Ig-G Setelah = Ig-G Sebelum

### Test Statistics(b)

	Ig-G Setelah - Ig-G Sebelum
Z	-,859(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	,391

a Based on negative ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test



## NPar Tests

### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Ig-G Sebelum	19	20,302237	6,2923219	10,9405	31,6640
Ig-G Setelah	18	19,626572	7,9802456	6,8830	31,0380

## Wilcoxon Signed Ranks Test

### Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Ig-G Setelah - Ig-G Sebelum	Negative Ranks	10(a)	9,70	97,00
	Positive Ranks	8(b)	9,25	74,00
	Ties	0(c)		
	Total	18		

a Ig-G Setelah < Ig-G Sebelum

b Ig-G Setelah > Ig-G Sebelum

c Ig-G Setelah = Ig-G Sebelum

### Test Statistics(b)

	Ig-G Setelah - Ig-G Sebelum
Z	-,501(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	,616

a Based on positive ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

## NPar Tests

### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Ig-G Sebelum	40	20,067818	6,4453632	7,6635	31,6640
Ig-G Setelah	38	20,105308	6,7508108	6,8830	32,1475
kode terapi	44	2,5000	,50578	2,00	3,00

## Mann-Whitney Test

### Ranks

	kode terapi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Ig-G Sebelum	B	21	20,24	425,00
	C	19	20,79	395,00
	Total	40		
Ig-G Setelah	B	20	19,75	395,00
	C	18	19,22	346,00
	Total	38		

### Test Statistics(b)

	Ig-G Sebelum	Ig-G Setelah
Mann-Whitney U	194,000	175,000
Wilcoxon W	425,000	346,000
Z	-,149	-,146
Asymp. Sig. (2-tailed)	,882	,884
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,893(a)	,897(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kode terapi

## NPar Tests

### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
DeltalgG	38	,1292	4,71338	-13,33	8,41
kode terapi	44	2,5000	,50578	2,00	3,00

## Mann-Whitney Test

### Ranks

	kode terapi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DeltalgG	B	20	20,25	405,00
	C	18	18,67	336,00
	Total	38		

### Test Statistics(b)

	DeltalgG
Mann-Whitney U	165,000
Wilcoxon W	336,000
Z	-,439
Asymp. Sig. (2-tailed)	,661
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,675(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kode terapi

## NPar Tests

### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
hidung gatal sebelum pengobatan	21	2,0000	1,00000	,00	3,00
hidung berair sebelum pengobatan	21	2,8095	,51177	1,00	3,00
bersin - bersin sebelum pengobatan	21	2,8095	,40237	2,00	3,00
hidung tersumbat sebelum pengobatan	21	2,7619	,43644	2,00	3,00
skor total sebelum pengobatan	21	10,1429	1,68184	7,00	12,00
hidung gatal minggu VIII	21	,8086	,69798	,00	2,43
hidung berair minggu VIII	21	1,3317	,64863	,29	2,85
bersin minggu VIII	21	1,2898	,55475	,29	2,28
hidung tersumbat minggu VIII	21	1,1417	,82896	,00	2,85
total minggu VIII	21	4,4456	2,31983	,86	8,72

## Wilcoxon Signed Ranks Test

### Test Statistics(b)

	hidung gatal minggu VIII - hidung gatal sebelum pengobatan	hidung berair minggu VIII - hidung berair sebelum pengobatan	bersin minggu VIII - bersin sebelum pengobatan	hidung tersumbat minggu VIII - hidung tersumbat sebelum pengobatan	total minggu VIII - skor total sebelum pengobatan
Z	-3,383(a)	-4,026(a)	-4,017(a)	-3,991(a)	-4,015(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,000	,000	,000	,000

a Based on positive ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

### Test Statistics(b)

	hidung gatal minggu VIII - hidung gatal sebelum pengobatan	hidung berair minggu VIII - hidung berair sebelum pengobatan	bersin minggu VIII - bersin - bersin sebelum pengobatan	hidung tersumbat minggu VIII - hidung tersumbat sebelum pengobatan	total minggu VIII - skor total sebelum pengobatan
Z	-3,247(a)	-3,578(a)	-3,726(a)	-3,313(a)	-3,724(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,000	,000	,001	,000

a Based on positive ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

### NPar Tests

#### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
hidung gatal sebelum pengobatan	20	2,0000	,85840	,00	3,00
hidung berair sebelum pengobatan	20	2,7000	,47016	2,00	3,00
bersin - bersin sebelum pengobatan	20	2,9000	,30779	2,00	3,00
hidung tersumbat sebelum pengobatan	20	2,8500	,36635	2,00	3,00
skor total sebelum pengobatan	20	10,2500	1,40955	7,00	12,00
hidung gatal minggu VIII	19	1,0206	,64753	,00	2,43
hidung berair minggu VIII	19	1,4936	,74555	,00	2,71
bersin minggu VIII	19	1,5234	,70492	,00	2,86
hidung tersumbat minggu VIII	19	1,5089	,92203	,00	3,00
total minggu VIII	19	5,1608	2,51760	,00	9,86

## Wilcoxon Signed Ranks Test

### Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
hidung gatal minggu VIII - hidung gatal sebelum pengobatan	Negative Ranks	14(a)	11,43	160,00
	Positive Ranks	4(b)	2,75	11,00
	Ties	0(c)		
	Total	18		
hidung berair minggu VIII - hidung berair sebelum pengobatan	Negative Ranks	16(d)	9,50	152,00
	Positive Ranks	1(e)	1,00	1,00
	Ties	1(f)		
	Total	18		
bersin minggu VIII - bersin - bersin sebelum pengobatan	Negative Ranks	18(g)	9,50	171,00
	Positive Ranks	0(h)	,00	,00
	Ties	0(i)		
	Total	18		
hidung tersumbat minggu VIII - hidung tersumbat sebelum pengobatan	Negative Ranks	14(j)	9,43	132,00
	Positive Ranks	2(k)	2,00	4,00
	Ties	2(l)		
	Total	18		
total minggu VIII - skor total sebelum pengobatan	Negative Ranks	18(m)	9,50	171,00
	Positive Ranks	0(n)	,00	,00
	Ties	0(o)		
	Total	18		

- a hidung gatal minggu VIII < hidung gatal sebelum pengobatan  
 b hidung gatal minggu VIII > hidung gatal sebelum pengobatan  
 c hidung gatal minggu VIII = hidung gatal sebelum pengobatan  
 d hidung berair minggu VIII < hidung berair sebelum pengobatan  
 e hidung berair minggu VIII > hidung berair sebelum pengobatan  
 f hidung berair minggu VIII = hidung berair sebelum pengobatan  
 g bersin minggu VIII < bersin - bersin sebelum pengobatan  
 h bersin minggu VIII > bersin - bersin sebelum pengobatan  
 i bersin minggu VIII = bersin - bersin sebelum pengobatan  
 j hidung tersumbat minggu VIII < hidung tersumbat sebelum pengobatan  
 k hidung tersumbat minggu VIII > hidung tersumbat sebelum pengobatan  
 l hidung tersumbat minggu VIII = hidung tersumbat sebelum pengobatan  
 m total minggu VIII < skor total sebelum pengobatan  
 n total minggu VIII > skor total sebelum pengobatan  
 o total minggu VIII = skor total sebelum pengobatan

**Test Statistics(b)**

	hidung gatal minggu VIII - hidung gatal sebelum pengobatan	hidung berair minggu VIII - hidung berair sebelum pengobatan	bersin minggu VIII - bersin - bersin sebelum pengobatan	hidung tersumbat minggu VIII - hidung tersumbat sebelum pengobatan	total minggu VIII - skor total sebelum pengobatan
Z	-3,247(a)	-3,578(a)	-3,726(a)	-3,313(a)	-3,724(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,000	,000	,001	,000

a Based on positive ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

**NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
hidung gatal minggu VIII	40	,9093	,67443	,00	2,43
hidung berair minggu VIII	40	1,4086	,69210	,00	2,85
hidung tersumbat minggu VIII	40	1,3162	,88275	,00	3,00
bersin minggu VIII	40	1,4008	,63334	,00	2,86
total minggu VIII	40	4,7853	2,41164	,00	9,86
kode terapi	44	2,5000	,50578	2,00	3,00

## Mann-Whitney Test

### Ranks

	kode terapi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
hidung gatal minggu VIII	B	21	18,38	386,00
	C	19	22,84	434,00
	Total	40		
hidung berair minggu VIII	B	21	18,67	392,00
	C	19	22,53	428,00
	Total	40		
hidung tersumbat minggu VIII	B	21	17,64	370,50
	C	19	23,66	449,50
	Total	40		
bersin minggu VIII	B	21	18,48	388,00
	C	19	22,74	432,00
	Total	40		
total minggu VIII	B	21	18,76	394,00
	C	19	22,42	426,00
	Total	40		

### Test Statistics(b)

	hidung gatal minggu VIII	hidung berair minggu VIII	hidung tersumbat minggu VIII	bersin minggu VIII	total minggu VIII
Mann-Whitney U	155,000	161,000	139,500	157,000	163,000
Wilcoxon W	386,000	392,000	370,500	388,000	394,000
Z	-1,209	-1,047	-1,632	-1,153	-,989
Asymp. Sig. (2-tailed)	,226	,295	,103	,249	,323
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,236(a)	,307(a)	,105(a)	,258(a)	,333(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kode terapi



## NPar Tests

### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Deltahdggatal	39	1,0418	,97720	-1,43	3,00
Deltahgdberair	39	1,3245	,73227	-,14	2,58
Deltabersin	39	1,4095	,61917	,14	2,72
Deltahdgsumbat	39	1,4450	,92062	-,57	3,00
Deltaskototal	39	5,3337	2,32871	,28	11,00
kode terapi	44	2,5000	,50578	2,00	3,00

## Mann-Whitney Test

### Ranks

	kode terapi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Deltahdggatal	B	21	21,88	459,50
	C	18	17,81	320,50
	Total	39		
Deltahgdberair	B	21	22,45	471,50
	C	18	17,14	308,50
	Total	39		
Deltabersin	B	21	21,86	459,00
	C	18	17,83	321,00
	Total	39		
Deltahdgsumbat	B	21	22,45	471,50
	C	18	17,14	308,50
	Total	39		
Deltaskototal	B	21	22,19	466,00
	C	18	17,44	314,00
	Total	39		

### Test Statistics(b)

	Deltahdggatal	Deltahgdb erair	Deltabersin	Deltahdgs umbat	Deltaskototal
Mann-Whitney U	149,500	137,500	150,000	137,500	143,000
Wilcoxon W	320,500	308,500	321,000	308,500	314,000
Z	-1,114	-1,457	-1,101	-1,457	-1,296
Asymp. Sig. (2-tailed)	,265	,145	,271	,145	,195
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,269(a)	,148(a)	,282(a)	,148(a)	,202(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kode terapi

### NPar Tests

#### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Jlmiobat	40	15,9785	14,68559	,00	54,00
Jlskor0	40	5,3500	8,87101	,00	28,00
Jlskor1	40	15,5315	11,78831	,00	45,00
kode terapi	44	2,5000	,50578	2,00	3,00

#### Ranks

### Mann-Whitney Test

	kode terapi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Jlmiobat	B	21	18,05	379,00
	C	19	23,21	441,00
	Total	40		
Jlskor0	B	21	21,76	457,00
	C	19	19,11	363,00
	Total	40		
Jlskor1	B	21	22,57	474,00
	C	19	18,21	346,00
	Total	40		

### Test Statistics(b)

	Jlmiobat	Jlskor0	Jlskor1
Mann-Whitney U	148,000	173,000	156,000
Wilcoxon W	379,000	363,000	346,000
Z	-1,397	-,776	-1,180
Asymp. Sig. (2-tailed)	,163	,438	,238
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,169(a)	,486(a)	,247(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: kode terapi

### Correlations

#### Correlations

		umur	Skor Gejala Klinis	Ig-G Setelah
umur	Pearson Correlation	1	-,004	,045
	Sig. (2-tailed)	.	,981	,782
	N	42	40	40
Skor Gejala Klinis	Pearson Correlation	-,004	1	-,186
	Sig. (2-tailed)	,981	.	,262
	N	40	40	38
Ig-G Setelah	Pearson Correlation	,045	-,186	1
	Sig. (2-tailed)	,782	,262	.
	N	40	38	40

#### Correlations<sup>a</sup>

		Skor Klini	umur
Pearson	Skor Gejala	1,000	,316
	umur	,316	1,000
Sig. (1-	Skor Gejala	.	,054
	umur	,054	.
N	Skor Gejala	27	27
	umur	27	27

a. Selecting only cases for which Kelompok Umur

**Correlations<sup>a</sup>**

		Skor Gejala Klinis	umur
Pearson Correlation	Skor Gejala Klinis	1,000	,010
	umur	,010	1,000
Sig. (1-tailed)	Skor Gejala Klinis	.	,487
	umur	,487	.
N	Skor Gejala Klinis	13	13
	umur	13	13

a. Selecting only cases for which Kelompok Umur = 30 lebih

**Correlations<sup>a</sup>**

		Ig-G Setelah	umur
Pearson Correlation	Ig-G Setelah	1,000	-,071
	umur	-,071	1,000
Sig. (1-tailed)	Ig-G Setelah	.	,362
	umur	,362	.
N	Ig-G Setelah	27	27
	umur	27	27

a. Selecting only cases for which Kelompok Umur = < 30

**Correlations<sup>a</sup>**

		Ig-G Setelah	umur
Pearson Correlation	Ig-G Setelah	1,000	-,288
	umur	-,288	1,000
Sig. (1-tailed)	Ig-G Setelah	.	,170
	umur	,170	.
N	Ig-G Setelah	13	13
	umur	13	13

a. Selecting only cases for which Kelompok Umur = 30 lebih

**Correlations**

		Jumlah Minum Obat	Skor Gejala Klinis	Ig-G Setelah
Jumlah Minum Obat	Pearson Correlation	1	,103	-,016
	Sig. (2-tailed)	.	,537	,924
	N	40	38	40
Skor Gejala Klinis	Pearson Correlation	,103	1	-,186
	Sig. (2-tailed)	,537	.	,262
	N	38	40	38
Ig-G Setelah	Pearson Correlation	-,016	-,186	1
	Sig. (2-tailed)	,924	,262	.
	N	40	38	40