

**PENGARUH VAKSINASI BCG TERHADAP KADAR
IgE-TOTAL DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIK
RINITIS ALERGI**

*(The effect of BCG vaccination to total IgE level and clinical improvement
of allergic rhinitis)*



Tesis

untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan THT-KL

I Gusti Ketut Nurada

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU KESEHATAN THT-KL FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2006

Tesis

**PENGARUH VAKSINASI BCG TERHADAP KADAR
IgE-TOTAL DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIK
RINITIS ALERGI**

disusun oleh:

I Gusti Ketut Nurada

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 20 Juni 2006
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui:

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Suprihati, SpTHT-KL(K), MSc
NIP: 130 605 721

Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK
NIP: 130 529 451

**Ketua Program Studi
Ilmu Kesehatan THT-KL
PPDS I FK Undip**

**Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana Undip**

Dr. Hj. Amriyatun, SpTHT-KL(K)
NIP: 130 529 456

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, Juni 2006

I Gusti Ketut Nurada

RIWAYAT HIDUP

I. Identitas

N a m a : I Gusti Ketut Nurada
Tempat/tanggal lahir : Nusa Dua, Bali / 9 September 1965
Agama : Hindu
Status kepegawaian : PNS Depkes
N I P : 140 349 878
Alamat rumah : Jl. Srikandi No. 50 Nusa Dua, Bali.

II. Riwayat Pendidikan

1. SD Negeri 2 Bualu, lulus tahun 1977.
2. SMP Negeri 1 Denpasar, lulus tahun 1981.
3. SMA Negeri 1 Denpasar, lulus tahun 1984.
4. FK Unud, lulus tahun 1993.

III. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter Umum pada RS Sari Dharma Denpasar, tahun 1993 – 1995
2. Dokter Puskesmas (PTT) pada Puskesmas Marau, Ketapang, Kalbar, tahun 1995 – 1998.
3. Dokter Puskesmas (PNS) pada Puskesmas Siduk, Ketapang, Kalbar, tahun 1998 – 2000.

IV. Keluarga

a. Ayah

N a m a : I Gusti Putu Karsa
Tempat / tanggal lahir: Nusa Dua, Bali / tahun 1933
Pekerjaan : Wiraswasta

b. Ibu

N a m a : Jero Made Nerida
Tempat / tanggal lahir: Nusa Dua, Bali / tahun 1933
Pekerjaan : IRT

c. Istri

N a m a : I Gusti Ayu Eni Resniati
Tempat / tanggal lahir: Badung, Bali / 14 April 1968
Pekerjaan : IRT

d. Anak

1. N a m a : I Gusti Agung Landevaningrat
Tempat / tanggal lahir: Ketapang, Kalbar / 23 Mei 1996.
2. N a m a : I Gusti Agung Jaundivaningrat
Tempat / tanggal lahir: Denpasar / 17 Juni 1999.
3. N a m a : I Gusti Agung Shadevaningrat
Tempat / tanggal lahir: Semarang / 7 Oktober 2003.
4. N a m a : I Gusti Agung Findivaningrat
Tempat / tanggal lahir: Semarang / 3 Maret 2006.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha-Esa atas karunia-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis ini untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2 pada Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan memperoleh keahlian dalam Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher pada Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Kami menyadari, tesis ini tidak akan terselesaikan tanpa adanya dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesempatan, fasilitas, bimbingan, dorongan, kerjasama, serta bentuk partisipasi lainnya yang telah diberikan berkenaan dengan pembuatan tesis ini, kepada:

1. Prof. Ir. Eko Budiarjo, MSc selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. DR. Dr. Suharyo Hadisaputro, SpPD selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. Prof. DR. Dr. Kabulrachman, SpKK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
4. Dr. Budi Riyanto, MSc, SpPD, KPTI selaku Direktur Utama RS Dr. Kariadi Semarang.
5. Dr. Endang Kustiowati, SpS(K) selaku Ketua TKP PPDS I Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. Prof. Dr. H. Soebowo, SpPA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
7. Dr. Suprihati, SpTHT-KL(K), MSc. selaku Ketua Bagian IK THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Kepala SMF K THT-KL RS Dokter Kariadi Semarang, sekaligus selaku pembimbing pertama dalam pembuatan tesis ini.
8. Dr. Amriyatun, Sp THT-KL(K) selaku Ketua Program Studi IK THT-KL PPDS I Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

9. Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpPark selaku pembimbing kedua dalam pembuatan tesis ini.
10. Prof. DR. Dr. H. Tjahjono, SpPA(K), FIAC; Prof. Dr. M.I. Widiastuti, MSc, SpS(K), PAK; Dr. Wiratno, Sp THT-KL(K); Dr. Kis Jamiatun, MSc selaku penguji, yang telah memberikan banyak masukan untuk penyempurnaan tesis ini.
11. Para guru-besar dan seluruh staf pengajar yang lain baik pada PPDS I IK THT-KL Fakultas Kedokteran, maupun pada Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan bekal ilmu dan ketrampilan kepada kami.
12. Seluruh sejawat residen dan paramedis Bagian IK THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/SMF K THT-KL RS Dr Kariadi Semarang.
13. Karyawan Bagian IK THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/SMF K THT-KL RS Dr Kariadi Semarang, dan Karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
14. Kepala Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
15. Karyawan Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
16. Seluruh penderita rinitis alergi yang telah bersedia secara sukarela menjadi subyek penelitian.
17. Istri dan anak-anak tercinta; orang-tua, mertua, kakak-kakak dan adik-adik yang telah memberikan dukungan semangat dan doa serta finansial.
18. Semua yang lain yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu disini.

Atas semuanya itu, semoga Tuhan Yang Maha-Esa menganugerahkan imbalan yang berlipat.

Kami menyadari, tulisan ini masih sangat jauh dari sempurna. Kritik dan

saran untuk penyempurnaan tesis ini kami terima dengan tangan terbuka, dan kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya. Akhir kata, semoga tulisan ini bermanfaat.

Semarang, Juni 2006

I Gusti Ketut Nurada

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Masalah Penelitian	6
1.3. Tujuan Penelitian	7
1.4. Manfaat Penelitian	7
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Imunopatogenesis Rinitis Alergi	8
2.2. Peran IgE pada Rinitis Alergi	14
2.3. Hubungan antara Vaksinasi BCG dengan Penyakit Atopi	16
2.4. Kerangka Teori	19
2.5. Kerangka Konsep	20
2.6. Hipotesis	20
BAB 3. METODE PENELITIAN	21
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	21
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3. Populasi dan Sampel	21

3.3.1.	Kriteria Inklusi	22
3.3.2.	Kriteria Eksklusi	22
3.3.3.	Kriteria <i>drop-out</i>	22
3.3.4.	Besar Sampel	22
3.3.5.	Cara Pengambilan Sampel	23
3.4.	Variabel Penelitian	24
3.5.	Bahan dan Alat.....	24
3.6.	Cara Kerja.....	25
3.7.	Alur Penelitian.....	29
3.8.	Etika.....	30
3.9.	Analisis Data.....	30
3.10.	Definisi Operasional.....	31
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN		33
4.1.	HASIL	33
4.1.1.	Gambaran Umum	33
4.1.2.	Karakteristik Subyek Penelitian	34
4.1.3.	Kadar IgE Total	36
4.1.4.	Skor Gejala Klinik	41
4.1.5.	Hari Bebas Gejala, Hari Nyaman dan Hari Minum Obat	49
4.1.6.	Korelasi antara Kadar IgE Total dan Skor Gejala Klinik	49
4.2.	PEMBAHASAN	52
BAB 5. SIMPULAN DAN SARAN		63
5.1.	Simpulan	63
5.2.	Saran	63
DAFTAR PUSTAKA		64

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. <i>Mean dan median</i> usia dan lama keluhan untuk semua anggota sampel n=40).....	34
Tabel 2. <i>Median</i> usia dan lama keluhan kelompok BCG dan kelompok kontrol	35
Tabel 3. Proporsi jenis kelamin dan riwayat alergi keluarga pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	36
Tabel 4. <i>Mean dan median</i> kadar IgE total sebelum dan sesudah perlakuan untuk seluruh anggota sampel	37
Tabel 5. <i>Mean dan median</i> kadar IgE total (UI/ml) sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol	37
Tabel 6. <i>Mean dan median</i> kadar IgE total (IU/ml) pada kelompok BCG dan kelompok kontrol sebelum dan sesudah perlakuan.....	38
Tabel 7. <i>Median</i> SGK sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG..	41
Tabel 8. <i>Median</i> SGK sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol	42
Tabel 9. Delta SGK sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	43
Tabel 10. <i>Median</i> skor gejala hidung gatal per minggu pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	45
Tabel 11. <i>Median</i> skor gejala bersin-bersin per minggu pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	46
Tabel 12. <i>Median</i> skor gejala hidung berair per minggu pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	47
Tabel 13. <i>Median</i> skor gejala hidung tersumbat per minggu pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	48
Tabel 14. <i>Median</i> hari bebas gejala, hari nyaman dan hari minum obat selama waktu penelitian pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Grafik boxplot menunjukkan <i>median</i> kadar IgE total sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	39
Gambar 2. Grafik perubahan skor gejala hidung gatal selama 8 minggu pengamatan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	45
Gambar 3. Grafik perubahan skor gejala bersin-bersin selama 8 minggu pengamatan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	46
Gambar 4. Grafik perubahan skor gejala hidung berair selama 8 minggu pengamatan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	47
Gambar 5. Grafik perubahan skor gejala hidung tersumbat selama 8 minggu pengamatan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.....	48
Gambar 6. Diagram tebar menunjukkan hubungan antara kadar IgE total dengan skor total gejala klinik sebelum perlakuan untuk semua anggota sampel.....	50
Gambar 7. Diagram tebar menunjukkan hubungan antara kadar IgE total dengan skor total gejala klinik minggu ke-8 setelah perlakuan untuk semua anggota sampel.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Catatan penderita rinitis alergi	69
Lampiran 2. Catatan harian gejala hidung (pilek) oleh penderita	71
Lampiran 3. <i>Informed consent</i> (surat pernyataan setuju)	72
Lampiran 4. Prosedur pemeriksaan kadar IgE-total	73
Lampiran 5. <i>Ethical clearance</i>	74
Lampiran 6. Surat ijin penelitian	75
Lampiran 7. Uji statistik	76

ABSTRAK

PENGARUH VAKSINASI BCG TERHADAP KADAR IgE-TOTAL DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIK RINITIS ALERGI

Latar belakang: Vaksinasi BCG dapat memacu respon imun Th₁. Antara Th₁ dan Th₂ mempunyai kesetimbangan terbalik. Vaksinasi BCG diduga dapat menekan produksi IgE sehingga dapat memperbaiki keadaan penyakit-penyakit yang dipengaruhi Th₂ termasuk rinitis alergi.

Tujuan: Penelitian ini mempelajari pengaruh vaksinasi BCG terhadap kadar IgE total dan perbaikan keadaan klinik, serta hubungan antara kadar IgE total dengan gejala klinik rinitis alergi.

Metode penelitian: Penelitian ini adalah suatu penelitian intervensi menggunakan *randomized control pre- and posttest design*. Empat puluh orang penderita rinitis alergi derajat sedang-berat dibagi secara acak menjadi kelompok perlakuan yang diberikan suntikan BCG strain 1173 P2 Paris secara intrakutan dengan dosis 0,1 ml (2 x 10⁵ CFUs) (n=21), dan kelompok kontrol yang diberikan suntikan pelarut BCG sebagai plasebo (n=19), pada hari pertama penelitian. Pengukuran kadar IgE total dilakukan sebelum perlakuan dan pada hari terakhir minggu ke-8 sesudah perlakuan. Skor gejala klinik dan minum obat juga dicatat setiap hari selama 8 minggu sesudah perlakuan.

Hasil: Pada kelompok BCG, kadar IgE total antara sebelum dan sesudah vaksinasi BCG tidak berbeda bermakna (p=0,502). Pada kelompok kontrol, kadar IgE total antara sebelum dan sesudah diberi pelarut BCG juga tidak berbeda bermakna (p=0,528). Pada kelompok BCG, skor gejala klinik sesudah vaksinasi BCG menurun secara bermakna (p<0,05). Demikian juga pada kelompok kontrol, skor gejala klinik sesudah diberi pelarut BCG menurun secara bermakna (p<0,05). Delta skor sebelum dan sesudah perlakuan antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna (p=0.257). Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar IgE total dengan skor gejala klinik rinitis alergi (sebelum perlakuan r_s= -0.256, p=0,121; sesudah perlakuan r_s = -0.074; p= 0.657)..

Kesimpulan: Vaksinasi BCG menggunakan strain 1173 P2 Paris dengan dosis 0,1 ml (2 x 10⁵ CFUs) tidak menurunkan kadar IgE total dan tidak memperbaiki gejala klinik rinitis alergi. Tidak terdapat hubungan antara kadar IgE total dengan gejala klinik rinitis alergi.

Kata kunci: *rinitis alergi, vaksinasi BCG, kadar IgE total.*

ABSTRACT

THE EFFECT OF BCG VACCINATION TO TOTAL IgE LEVEL AND CLINICAL IMPROVEMENT OF ALLERGIC RHINITIS

Background: Bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination induces Th₁ immune responses. Th₁ and Th₂ cells are reciprocally regulated. BCG vaccination was hypothesized as a downregulator of IgE production so that improving Th₂ driven diseases including allergic rhinitis.

Objective: This study investigated the effect of BCG vaccination to total IgE level and clinical improvement, and the relationship between total IgE level and clinical symptoms of allergic rhinitis.

Methods: This was intervention study using randomized control pre- and posttest design. Forty moderate-to-severe allergic rhinitis patients were randomly assigned into intervention group that received intracutaneous injection of 0,1 mL (2×10^5 CFUs) BCG (1173 P2 France) (n = 21) and control group that received 0,1 mL BCG solvent (n = 19), on the first day of treatment period. Total IgE level measurements were performed before treatment and on the last day of week 8 after vaccination. Clinical symptoms score and medications were also recorded everyday.

Result: In the BCG group, total IgE level pre and post BCG vaccination were not significantly different (p=0.502). In the control group, total IgE level pre and post placebo were not significantly different too (p=0.528). In the BCG group, clinical symptoms score after BCG vaccination significantly decrease (p<0.05), so in the control group. Delta score pre and post treatment between the BCG and control group were not significantly different (p=0.257). No relationship between total IgE level and clinical symptoms score of allergic rhinitis (before treatment $r_s = -0.256$, p=0,121; after treatment $r_s = -0.074$; p= 0.657).

Conclutions: BCG vaccination using 0,1 mL (2×10^5 CFUs)1173 P2 Paris does not decrease total IgE level and not improve clinical symptoms of allergic rhinitis. No relationship between total IgE level and clinical symptoms of allergic rhinitis.

Key words: *allergic rhinitis, BCG vaccination, total IgE level.*