

## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. HASIL

##### 4.1.1. Gambaran Umum

Penelitian ini dilakukan di Klinik Alergi Bagian THT-KL RS Dr. Kariadi Semarang, dari Bulan April 2004 sampai dengan Bulan Oktober 2005. Semula tercatat 42 orang penderita rinitis alergi yang lolos penyaringan kriteria inklusi dan eksklusi. Dengan menggunakan tabel random penderita tersebut dibagi secara acak menjadi dua kelompok yaitu 21 orang masuk dalam kelompok intervensi dan 21 orang lainnya masuk dalam kelompok kontrol. Setiap subyek pada kelompok intervensi diberikan vaksinasi BCG, sementara kelompok kontrol diberikan pelarut BCG sebagai plasebo. Vaksin BCG yang dipergunakan pada penelitian ini adalah strain 1173 P2 Paris, diberikan melalui suntikan intrakutan sebanyak 0,1 ml ( $2 \times 10^5$  CFUs) pada daerah deltoideus. Pelarut BCG juga diberikan dalam volume dan cara yang sama. (Pada uraian selanjutnya kelompok intervensi disebut sebagai kelompok BCG).

Pencatatan skor gejala klinik rinitis alergi dilakukan sebelum perlakuan dan diteruskan setiap hari selama 8 minggu setelah perlakuan. Pencatatan minum obat juga dilakukan setiap hari selama 8 minggu setelah perlakuan. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar IgE total dilakukan dua kali untuk setiap subyek penelitian, pertama, sesaat sebelum perlakuan, dan kedua, pada akhir minggu

kedelapan setelah perlakuan. Pemeriksaan kadar IgE total dilakukan pada akhir penelitian menggunakan metode ELISA.

Selama penelitian terdapat 2 orang (dari kelompok kontrol) yang dinyatakan *drop-out* karena pindah alamat ke daerah yang jauh, sehingga tidak dapat meneruskan kewajiban sebagai subyek penelitian hingga selesai. Pada saat pemeriksaan kadar IgE total, satu sampel darah pertama dari kelompok kontrol dan satu sampel darah kedua dari kelompok BCG tidak diketemukan.

#### 4.1.2. Karakteristik Subyek Penelitian

Seluruh anggota sampel terdiri dari 16 orang laki-laki dan 24 orang perempuan, dengan rentang usia antara 15 – 44 tahun. Dari 40 orang tersebut, 22 orang terdapat riwayat alergi dalam keluarga, sementara 18 orang lainnya tanpa riwayat alergi dalam keluarga. Terhadap semua karakteristik tersebut dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro Wilk*.

**Tabel 1.** *Mean* dan *median* usia dan lama keluhan untuk semua anggota sampel (n=40).

| Variabel             | Mean (SB)     | Median | Min  | Max   | p     | Distribusi |
|----------------------|---------------|--------|------|-------|-------|------------|
| Usia (tahun)         | 26,25 (7,76)  | 23,5   | 15,0 | 44,0  | 0,011 | Tidak N    |
| Lama keluhan (bulan) | 49,18 (34,75) | 36,0   | 6,0  | 120,0 | 0,001 | Tidak N    |

*Uji Shapiro Wilk*

Dari hasil uji normalitas data disimpulkan bahwa data usia untuk semua anggota sampel menunjukkan distribusi tidak normal ( $p = 0,011$ ). Demikian pula untuk data lama keluhan menunjukkan distribusi tidak normal ( $p = 0,001$ ) (Tabel 1). Dengan demikian untuk uji beda usia dan lama keluhan antara kelompok BCG dan kelompok kontrol digunakan jenis uji non parametrik yaitu *Mann Whitney U test*.

**Tabel 2.** *Median* usia dan lama keluhan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

| Variabel             | BCG<br>(n=21) | Kontrol<br>(n=19) | p     |
|----------------------|---------------|-------------------|-------|
| Usia (tahun)         | 23            | 24                | 0,935 |
| Lama keluhan (bulan) | 36            | 36                | 0,978 |

*Mann Whitney U test*

Dari uji beda menggunakan *Mann Whitney U test* disimpulkan bahwa usia sampel antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ( $p = 0,935$ ). Demikian pula lama keluhan antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ( $p = 0,978$ ) (Tabel 2). Dari hasil analisis tersebut dapat disimpulkan bahwa antara kelompok BCG dan kelompok kontrol homogen dalam hal usia dan lama keluhan.

**Tabel 3.** Proporsi jenis kelamin dan riwayat alergi keluarga pada kelompok BCG dan kontrol.

| Variabel                    | BCG<br>(n=21) | Kontrol<br>(n=19) | p     |
|-----------------------------|---------------|-------------------|-------|
| Jenis kelamin (%)           |               |                   |       |
| Pria                        | 7 (33,3)      | 9 (47,4)          | 0,343 |
| Wanita                      | 14 (66,7)     | 10 (52,6)         |       |
| Riwayat alergi keluarga (%) |               |                   |       |
| Ada                         | 8 (38,1)      | 14 (73,7)         | 0,118 |
| Tidak ada                   | 13 (61,9)     | 5 (26,3)          |       |

*Uji Chi-square*

Dari uji beda terhadap proporsi jenis kelamin disimpulkan bahwa proporsi jenis kelamin antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ( $p = 0,343$ ). Demikian pula terhadap proporsi riwayat alergi keluarga antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ( $p = 0,118$ ) (Tabel 3). Dari hasil uji beda tersebut dapat disimpulkan bahwa antara kelompok BCG dan kelompok kontrol homogen dalam hal proporsi jenis kelamin dan riwayat alergi keluarga.

#### 4.1.3. Kadar IgE Total

Kadar IgE total sebelum perlakuan untuk semua anggota sampel terentang dari 19,7 – 1767,0 IU/ml, sementara kadar setelah perlakuan terentang dari 11,3 – 1793,7 IU/ml. Untuk mengetahui distribusi data kadar IgE total baik sebelum maupun sesudah perlakuan dilakukan uji normalitas data dengan uji *Shapiro Wilk*.

**Tabel 4.** Mean dan median kadar IgE total sebelum dan sesudah perlakuan untuk seluruh anggota sampel.

| Variabel                  | Mean (SB)     | Median | Min  | Max    | p     | Distribusi |
|---------------------------|---------------|--------|------|--------|-------|------------|
| Kadar IgE sebelum (UI/ml) | 819,7 (607,6) | 810,1  | 19,7 | 1767,0 | 0,001 | Tidak N    |
| Kadar IgE sesudah (UI/ml) | 824,9 (602,7) | 747,8  | 11,3 | 1793,7 | 0,001 | Tidak N    |

*Uji Shapiro Wilk*

Dari uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro Wilk* didapatkan bahwa kadar IgE total sebelum perlakuan untuk semua anggota sampel menunjukkan distribusi tidak normal ( $p = 0,001$ ). Demikian pula dengan kadar IgE total sesudah perlakuan untuk semua anggota sampel menunjukkan distribusi tidak normal ( $p = 0,001$ ) (Tabel 4). Dengan demikian, untuk uji beda kadar IgE total digunakan jenis uji non parametrik yaitu *Wilcoxon ranks signed test* (untuk uji beda dalam kelompok) dan *Mann Whitney U test* (untuk uji beda antar kelompok).

**Tabel 5.** Mean dan median kadar IgE total (UI/ml) sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

| Klp. sampel | Sebelum       |        | Sesudah       |        | p     |
|-------------|---------------|--------|---------------|--------|-------|
|             | Mean (SB)     | Median | Mean (SB)     | Median |       |
| BCG         | 905,1 (557,5) | 964,1  | 939,4 (605,1) | 976,4  | 0,502 |
| Kontrol     | 724,9 (661,8) | 314,6  | 697,7 (590,6) | 413,3  | 0,528 |

*Wilcoxon ranks signed test*

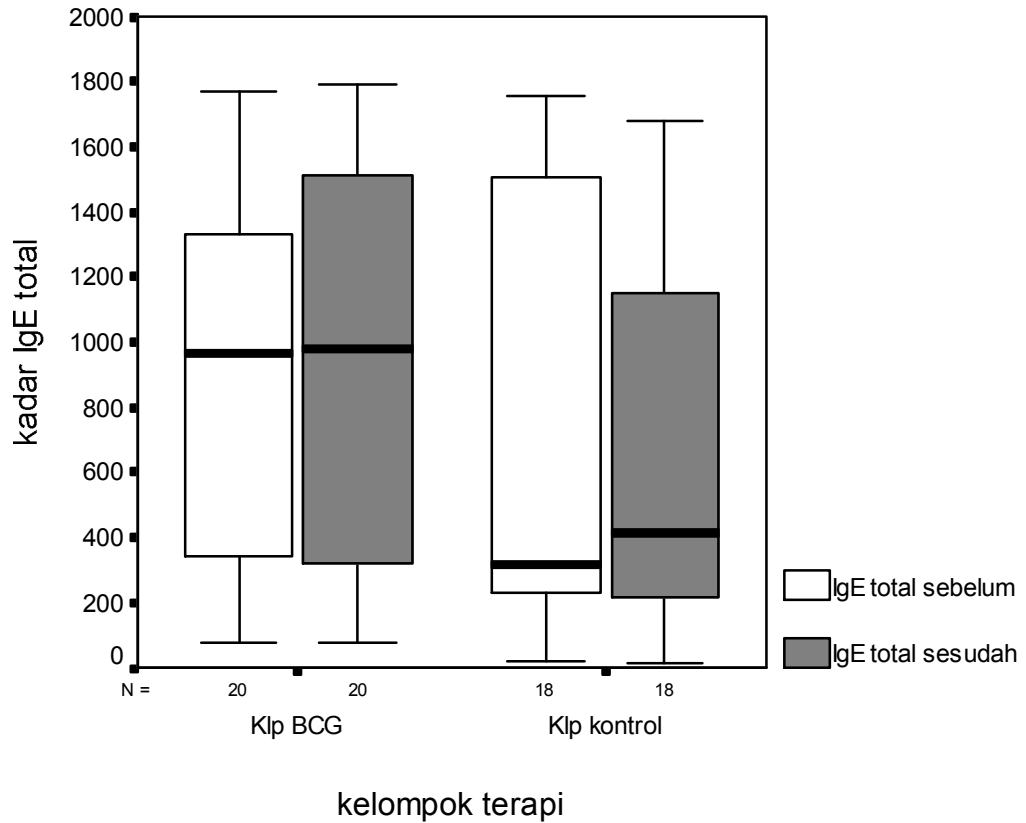
Dari uji beda menggunakan *Wilcoxon ranks signed test* terhadap kadar IgE pada kelompok BCG dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar IgE total sebelum dengan sesudah perlakuan ( $p = 0,502$ ). Demikian juga pada kelompok kontrol, tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar IgE total sebelum dengan sesudah pemberian plasebo ( $p = 0,528$ ) (Tabel 5).

**Tabel 6.** *Mean* dan *median* kadar IgE total (IU/ml) pada kelompok BCG dan kelompok kontrol sebelum dan sesudah perlakuan.

|         | BCG (n = 20)  |        | Kontrol (n = 18) |        | p     |
|---------|---------------|--------|------------------|--------|-------|
|         | Mean (SB)     | Median | Mean (SB)        | Median |       |
| Sebelum | 905,1 (557,5) | 964,1  | 724,9 (661,8)    | 314,6  | 0,426 |
| Sesudah | 939,4 (605,1) | 976,4  | 697,7 (590,6)    | 413,3  | 0,251 |

*Mann-Whitney U test*

Dari uji beda menggunakan *Mann-Whitney U test* disimpulkan bahwa kadar IgE total sebelum perlakuan antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ( $p = 0,426$ ). Demikian pula dengan kadar IgE total sesudah perlakuan antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ( $p = 0,251$ ) (Tabel 6). Keadaan ini digambarkan dengan grafik boxplot pada gambar 1.



**Gambar 1.** Grafik boxplot menunjukkan *median* kadar IgE total sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

Pada penelitian ini semua anggota sampel menunjukkan respon tuberkulin negatif atau *intermediate*. Untuk mengetahui hubungan antara respon tuberkulin dengan produksi IgE dilakukan uji korelasi antara respon tuberkulin dengan delta kadar IgE total sebelum dan sesudah perlakuan, dan uji korelasi antara respon tuberkulin dengan kadar IgE total sesudah perlakuan pada kelompok BCG.

## Correlations

|                |                                 |                 | Delta IgE<br>(sesudah-<br>sebelum) | hasil tes<br>tuberkulin |
|----------------|---------------------------------|-----------------|------------------------------------|-------------------------|
| Spearman's rho | Delta IgE (sesudah-<br>sebelum) | Correlation     | 1.000                              | .148                    |
|                |                                 | Coefficient     | .                                  | .533                    |
|                |                                 | Sig. (2-tailed) | .                                  | .533                    |
|                | hasil tes tuberkulin            | Correlation     | .148                               | 1.000                   |
|                |                                 | Coefficient     | .533                               | .                       |
|                |                                 | Sig. (2-tailed) | .533                               | .                       |
|                |                                 | N               | 20                                 | 20                      |

## Correlations

|                |                      |                 | hasil tes<br>tuberkulin | IgE total<br>sesudah |
|----------------|----------------------|-----------------|-------------------------|----------------------|
| Spearman's rho | hasil tes tuberkulin | Correlation     | 1.000                   | -.026                |
|                |                      | Coefficient     | .                       | .913                 |
|                |                      | Sig. (2-tailed) | .                       | .913                 |
|                | IgE total sesudah    | Correlation     | -.026                   | 1.000                |
|                |                      | Coefficient     | .913                    | .                    |
|                |                      | Sig. (2-tailed) | .913                    | .                    |
|                |                      | N               | 20                      | 20                   |

Dari uji korelasi antara respon tuberkulin dengan delta kadar IgE total sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG didapatkan nilai  $r_s = 0,148$  dan  $p = 0,533$ . Nilai ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara respon tuberkulin dengan delta kadar IgE total sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG.

Dari uji korelasi antara respon tuberkulin dengan kadar IgE total sesudah perlakuan pada kelompok BCG didapatkan nilai  $r_s = -0,026$  dan  $p = 0,913$ . Nilai ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara respon tuberkulin dengan kadar IgE total sesudah perlakuan pada kelompok BCG.



#### 4.1.4. Skor Gejala Klinik

Skor gejala klinik (SGK) dipakai sebagai indikator perbaikan gejala klinik pada penderita rinitis alergi, meliputi penilaian terhadap masing-masing gejala klinik rinitis alergi (hidung gatal, bersin-bersin, rinore dan hidung tersumbat) maupun terhadap keseluruhan gejala. SGK merupakan data ordinal sehingga untuk uji beda digunakan jenis uji non parametrik yaitu *Wilcoxon ranks signed test* (untuk uji beda dalam kelompok) dan *Mann Whitney U test* (untuk uji beda antar kelompok).

**Tabel 7.** Median SGK sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG

| Gejala klinik | Sebelum | Sesudah | p      |
|---------------|---------|---------|--------|
| Bersin        | 2,00    | 0,71    | <0,001 |
| Rinore        | 3,00    | 0,86    | <0,001 |
| Tersumbat     | 3,00    | 1,28    | <0,001 |
| Gatal         | 3,00    | 1,14    | <0,001 |
| Gejala total  | 10,00   | 4,00    | <0,001 |

*Wilcoxon ranks signed test*

Pada Tabel 7 dapat dilihat adanya penurunan skor untuk masing-masing gejala dan untuk total skor keempat gejala setelah perlakuan pada kelompok BCG. Dari uji beda menggunakan *Wilcoxon ranks signed test* dapat disimpulkan bahwa penurunan SGK tersebut bermakna ( $p < 0,001$ ).

**Tabel 8.** *Median* SGK sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol.

| Gejala klinik | Sebelum | Sesudah | p      |
|---------------|---------|---------|--------|
| Bersin        | 2,00    | 1,00    | <0,001 |
| Rinore        | 3,00    | 1,43    | <0,001 |
| Tersumbat     | 3,00    | 1,57    | 0,001  |
| Gatal         | 2,00    | 1,43    | 0,001  |
| Gejala total  | 10,00   | 5,47    | <0,001 |

*Wilcoxon ranks signed test*

Pada Tabel 8 dapat dilihat adanya penurunan skor untuk masing-masing gejala dan untuk total skor keempat gejala setelah pemberian plasebo pada kelompok kontrol. Dari uji beda menggunakan *Wilcoxon ranks signed test* dapat disimpulkan bahwa penurunan SGK tersebut bermakna ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$ ). Dari hasil uji beda ini dapat dilihat adanya perbaikan gejala klinik yang bermakna pada kedua kelompok. Oleh karena itu untuk mengetahui pengaruh vaksinasi BCG terhadap perbaikan gejala klinik perlu dilakukan uji beda terhadap delta SGK antara kelompok BCG dan kelompok kontrol. Yang dimaksud dengan delta SGK disini adalah selisih antara SGK sebelum perlakuan dengan rerata SGK dalam minggu ke-8 sesudah perlakuan.

**Tabel 9.** Delta SGK sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

| Gejala klinik | BCG  | Kontrol | p     |
|---------------|------|---------|-------|
| Bersin        | 1,58 | 1,22    | 0,223 |
| Rinore        | 1,57 | 0,93    | 0,148 |
| Tersumbat     | 2,00 | 1,07    | 0,094 |
| Gatal         | 1,14 | 0,79    | 0,269 |
| Gejala total  | 5,56 | 4,48    | 0,257 |

*Mann Whitney U test*

Dari uji beda menggunakan *Mann Whitney U test* terhadap delta SGK dapat disimpulkan bahwa delta SGK antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna baik untuk skor masing-masing gejala maupun untuk total skor keempat gejala (seluruhnya menunjukkan nilai  $p > 0,05$ ) (Tabel 9).

Untuk lebih meyakinkan bahwa vaksinasi BCG tidak berpengaruh terhadap keadaan klinik penderita rinitis alergi maka perlu dilakukan uji beda masing-masing gejala per minggu antara kelompok BCG dengan kelompok kontrol.

Pada Tabel 10 dan Gambar 2 dapat dilihat bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap skor gejala hidung gatal antara kelompok BCG dan kelompok kontrol pada pengamatan setiap minggu selama 8 minggu ( $p > 0,05$ ).

Pada Tabel 11 dan Gambar 3 dapat dilihat bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap skor gejala bersin-bersin antara kelompok BCG dan kelompok kontrol pada pengamatan setiap minggu selama 8 minggu ( $p > 0,05$ ).

Pada Tabel 12 dan Gambar 4 dapat dilihat bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap skor gejala hidung berair antara kelompok BCG dan kelompok kontrol pada pengamatan setiap minggu selama 8 minggu ( $p > 0,05$ ).

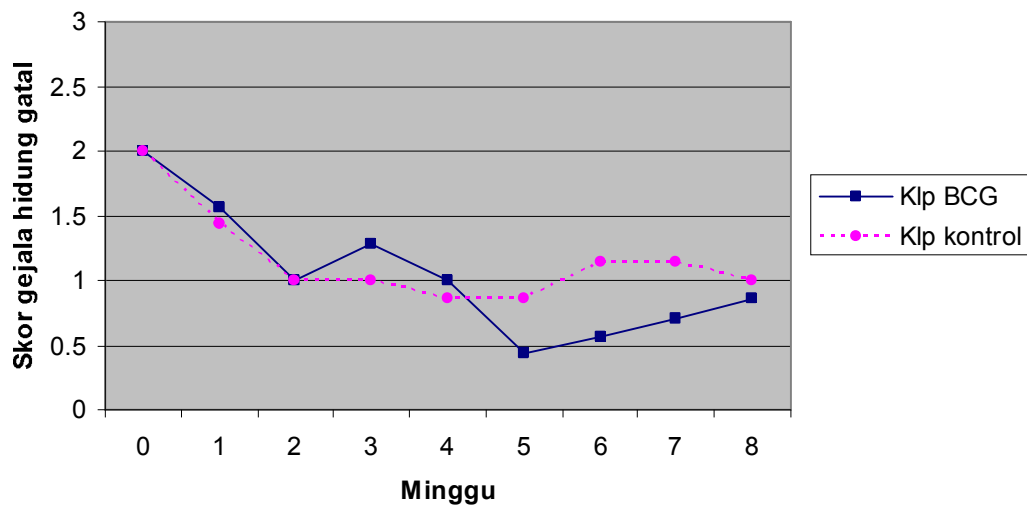
Pada Tabel 13 dan Gambar 5 dapat dilihat terdapat perbedaan bermakna pada minggu ke-6 dan ke-8 terhadap skor gejala hidung tersumbat antara kelompok BCG dan kelompok kontrol (minggu ke-6  $p = 0,036$ ; minggu ke-8  $p = 0,028$ ). Pada minggu-minggu lainnya tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ).

Pada semua grafik nampak keadaan klinik lebih baik pada kelompok BCG dibandingkan kelompok kontrol mulai minggu ke-5, meskipun perbedaan tersebut sebagian besar tidak bermakna.

**Tabel 10.** *Median* skor gejala hidung gatal per minggu pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

|          | Klp. BCG | Klp. kontrol | p            |
|----------|----------|--------------|--------------|
| Minggu 0 | 2,00     | 2,00         | 0,830        |
| Minggu 1 | 1,57     | 1,43         | 0,452        |
| Minggu 2 | 1,00     | 1,00         | 0,573        |
| Minggu 3 | 1,28     | 1,00         | 0,851        |
| Minggu 4 | 1,00     | 0,86         | 0,768        |
| Minggu 5 | 0,43     | 0,86         | <b>0,050</b> |
| Minggu 6 | 0,57     | 1,14         | <b>0,041</b> |
| Minggu 7 | 0,71     | 1,14         | 0,069        |
| Minggu 8 | 0,86     | 1,00         | 0,111        |

*Mann Whitney U test*

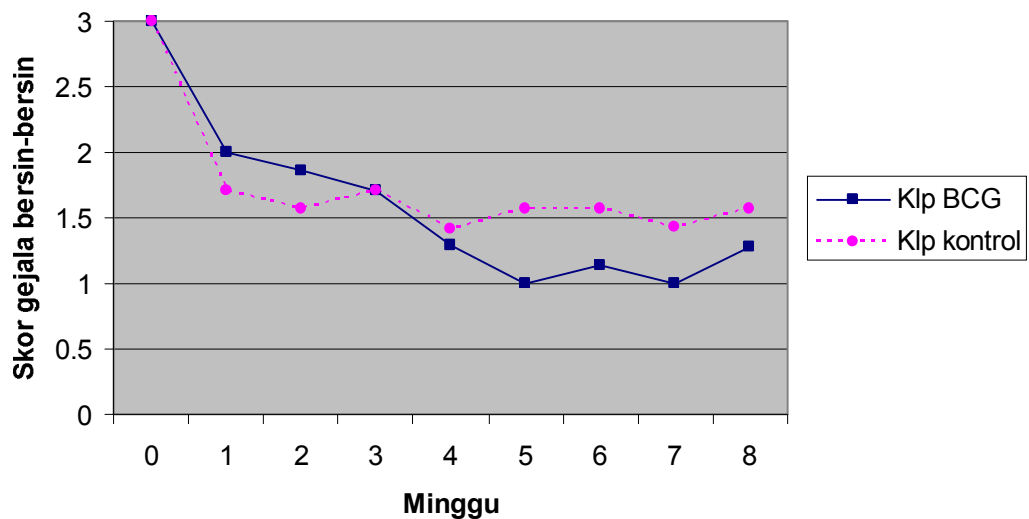


**Gambar 2.** Grafik perubahan skor gejala hidung gatal selama 8 minggu pengamatan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

**Tabel 11.** Median skor gejala bersin-bersin per minggu pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

|          | Klp. BCG | Klp. kontrol | p     |
|----------|----------|--------------|-------|
| Minggu 0 | 3,00     | 3,00         | 0,649 |
| Minggu 1 | 2,00     | 1,71         | 0,649 |
| Minggu 2 | 1,86     | 1,57         | 0,872 |
| Minggu 3 | 1,71     | 1,71         | 0,469 |
| Minggu 4 | 1,29     | 1,42         | 1,000 |
| Minggu 5 | 1,00     | 1,57         | 0,215 |
| Minggu 6 | 1,14     | 1,57         | 0,069 |
| Minggu 7 | 1,00     | 1,43         | 0,054 |
| Minggu 8 | 1,28     | 1,57         | 0,124 |

*Mann Whitney U test*

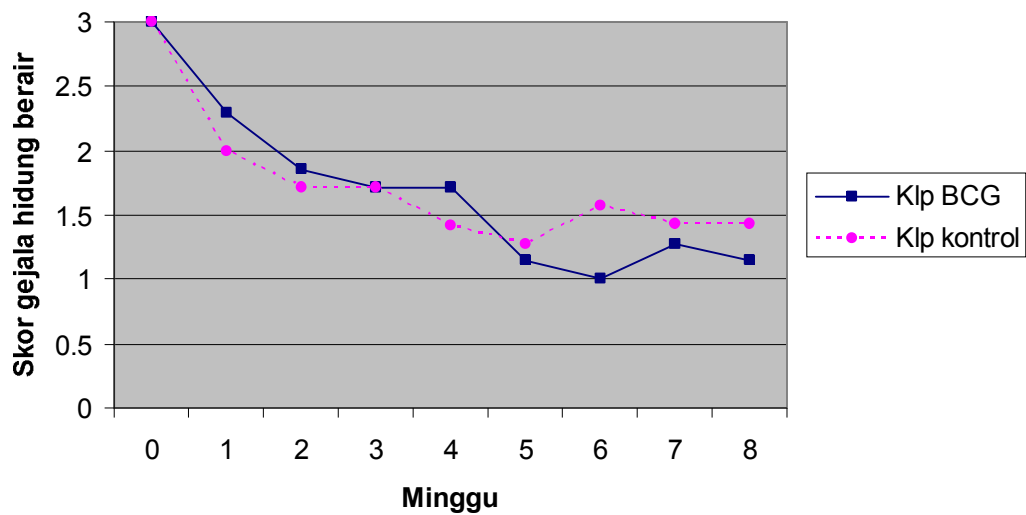


**Gambar 3.** Grafik perubahan skor gejala bersin-bersin selama 8 minggu pengamatan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

**Tabel 12.** Median skor gejala hidung berair per minggu pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

|          | Klp. BCG | Klp. kontrol | p     |
|----------|----------|--------------|-------|
| Minggu 0 | 3,00     | 3,00         | 0,573 |
| Minggu 1 | 2,29     | 2,00         | 0,093 |
| Minggu 2 | 1,85     | 1,71         | 0,936 |
| Minggu 3 | 1,71     | 1,71         | 1,000 |
| Minggu 4 | 1,71     | 1,42         | 0,668 |
| Minggu 5 | 1,14     | 1,28         | 0,226 |
| Minggu 6 | 1,00     | 1,57         | 0,361 |
| Minggu 7 | 1,28     | 1,43         | 0,178 |
| Minggu 8 | 1,14     | 1,43         | 0,178 |

*Mann Whitney U test*

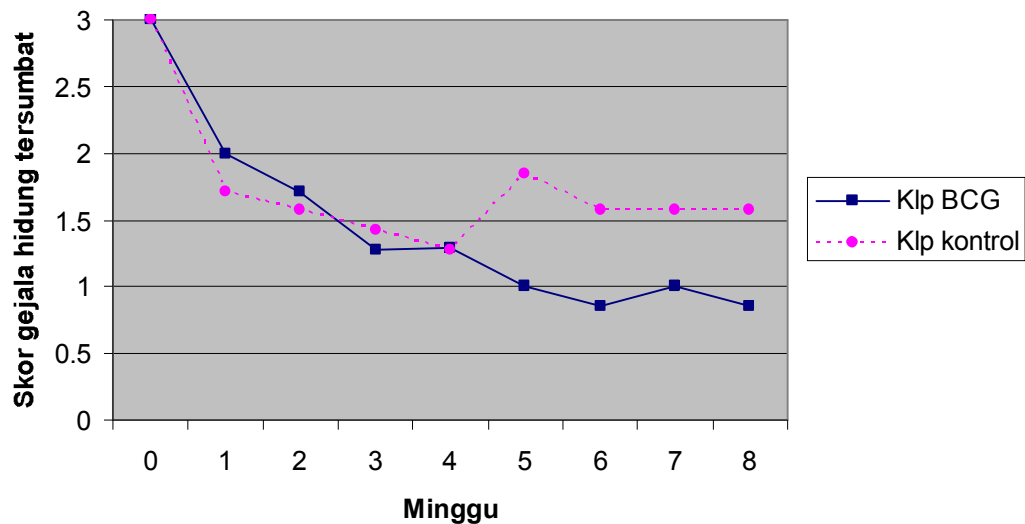


**Gambar 4.** Grafik perubahan skor gejala hidung berair selama 8 minggu pengamatan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

**Tabel 13.** Median skor gejala hidung tersumbat per minggu pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

|          | Klp. BCG | Klp. kontrol | p            |
|----------|----------|--------------|--------------|
| Minggu 0 | 3,00     | 3,00         | 0,405        |
| Minggu 1 | 2,00     | 1,71         | 0,405        |
| Minggu 2 | 1,71     | 1,57         | 0,789        |
| Minggu 3 | 1,28     | 1,43         | 0,668        |
| Minggu 4 | 1,29     | 1,28         | 0,810        |
| Minggu 5 | 1,00     | 1,85         | 0,169        |
| Minggu 6 | 0,86     | 1,57         | <b>0,047</b> |
| Minggu 7 | 1,00     | 1,57         | 0,247        |
| Minggu 8 | 0,86     | 1,57         | <b>0,034</b> |

*Mann Whitney U test*



**Gambar 5.** Grafik perubahan skor gejala hidung tersumbat selama 8 minggu pengamatan pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.



#### 4.1.5. Hari Bebas Gejala, Hari Nyaman dan Hari Minum Obat

Data hari bebas gejala, hari nyaman dan hari minum obat dapat dipakai untuk membantu melihat perbedaan keadaan klinik antara kelompok BCG dengan kelompok kontrol. Dari hasil uji beda menggunakan *Mann Whitney U test* terhadap data tersebut dapat disimpulkan bahwa hari bebas gejala antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ( $p = 0,486$ ); hari nyaman antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ( $p = 0,247$ ); hari minum obat antara kelompok BCG dan kelompok kontrol juga tidak berbeda bermakna ( $p = 0,173$ ) (Tabel 14).

**Tabel 14.** Median hari bebas gejala, hari nyaman dan hari minum obat selama waktu penelitian pada kelompok BCG dan kelompok kontrol.

|                   | BCG  | Kontrol | p     |
|-------------------|------|---------|-------|
| Hari bebas gejala | 0,50 | 0       | 0,486 |
| Hari nyaman       | 17,0 | 15,0    | 0,247 |
| Hari minum obat   | 6,50 | 16,00   | 0,173 |

*Mann Whitney U test*

#### 4.1.6. Korelasi antara Kadar IgE Total dan Skor Gejala Klinik

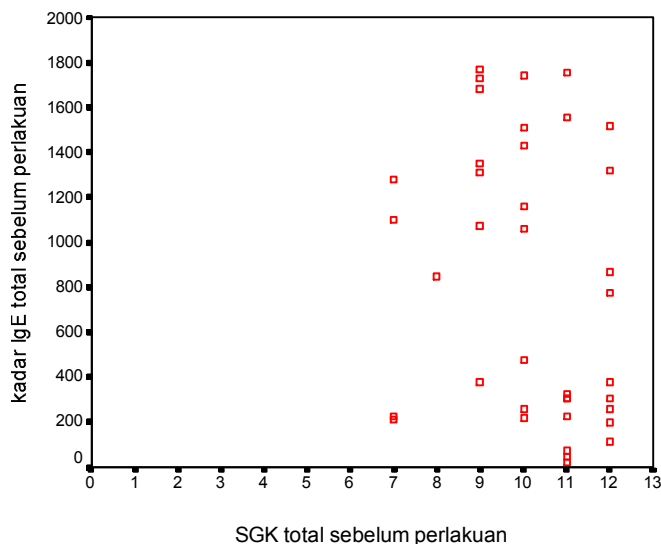
Untuk mengetahui hubungan antara kadar IgE total dengan gejala klinik pada penderita rinitis alergi dilakukan uji korelasi antara kadar IgE total dengan skor gejala klinik baik sebelum perlakuan maupun sesudah perlakuan. Korelasi tersebut digambarkan dengan diagram tebar pada Gambar 6 dan Gambar 7.

1). Uji korelasi antara kadar IgE total dengan skor total gejala klinik sebelum perlakuan untuk semua anggota sampel

#### Correlations

|                |                              |                         | Kadar IgE total sebelum | skor total sebelum perlakuan |
|----------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Spearmen's rho | Kadar IgE total sebelum      | Correlation Coefficient | 1.000                   | -.272                        |
|                |                              | Sig. (2-tailed)         | .                       | .099                         |
|                |                              | N                       | 38                      | 38                           |
|                | skor total sebelum perlakuan | Correlation Coefficient | -.272                   | 1.000                        |
|                |                              | Sig. (2-tailed)         | .099                    | .                            |
|                |                              | N                       | 38                      | 38                           |

Pada uji korelasi antara kadar IgE total dengan skor total gejala klinik sebelum perlakuan untuk semua anggota sampel didapatkan  $r_s = -0,272$ ;  $p = 0,099$ . Nilai ini menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar IgE total dengan skor total gejala klinik sebelum perlakuan.



**Gambar 6.** Diagram tebar menunjukkan hubungan antara kadar IgE total dengan skor total gejala klinik sebelum perlakuan untuk semua anggota sampel

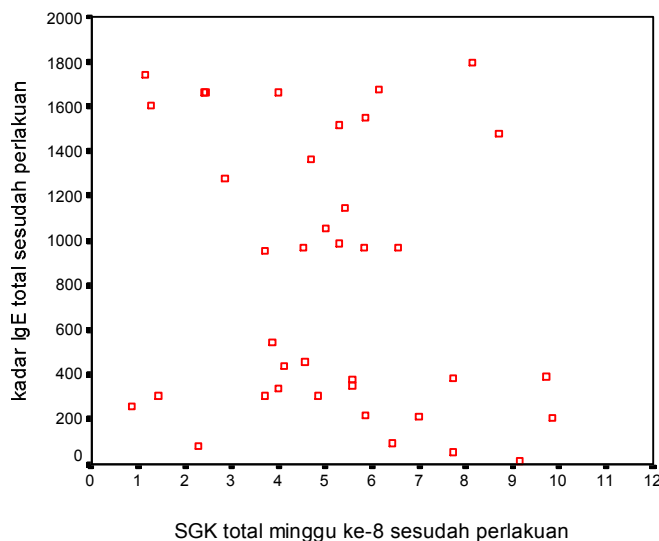
2). Uji korelasi antara kadar IgE total dengan skor total gejala klinik minggu ke-8 sesudah perlakuan untuk semua anggota sampel

**Correlations**

|                |   |                         | Kadar IgE total sesudah | SGK total minggu ke-8 sesudah |
|----------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Spearman's rho | Kadar IgE total sesudah perlakuan       | Correlation Coefficient | 1.000                   | -.216                         |
|                |   | Sig. (2-tailed)         | .                       | .193                          |
|                |   | N                       | 38                      | 38                            |
|                | SGK total minggu ke-8 sesudah perlakuan | Correlation Coefficient | -.216                   | 1.000                         |
|                |   | Sig. (2-tailed)         | .193                    | .                             |
|                |   | N                       | 38                      | 38                            |

Pada uji korelasi antara kadar IgE total dengan skor total gejala klinik minggu ke-8 sesudah perlakuan untuk semua anggota sampel didapatkan  $r_s = -0,216$ ;  $p = 0,193$ .

Nilai ini menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar IgE total dengan skor total gejala klinik sesudah perlakuan.



**Gambar 7.** Diagram tebar menunjukkan hubungan antara kadar IgE total dengan skor total gejala klinik minggu ke-8 sesudah perlakuan untuk semua anggota sampel

## 4.2. PEMBAHASAN

Telah diketahui bahwa infeksi mikobakterium dapat menginduksi respon Th<sub>1</sub> dengan kuat melalui peningkatan pelepasan IL-12 oleh sel-sel monosit atau makrofag. Peningkatan respon Th<sub>1</sub> ini ditandai dengan adanya peningkatan kadar IFN- $\gamma$ . Peningkatan IFN- $\gamma$  akan menekan respon Th<sub>2</sub> yang ditandai dengan penurunan sitokin-sitokin tipe 2 di antaranya IL-4.

Vaksinasi BCG identik dengan infeksi mikobakterium. Beberapa penelitian telah berhasil membuktikan bahwa vaksinasi BCG dapat memperbaiki keadaan klinik serta menurunkan penggunaan obat bagi penderita penyakit atopi. Demikian pula beberapa survei epidemiologik mendapatkan bahwa terdapat hubungan terbalik yang bermakna antara riwayat vaksinasi BCG atau respon tuberkulin dengan kejadian penyakit atopi.<sup>25,42,43,44</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh vaksinasi BCG terhadap kadar IgE total dan terhadap perbaikan keadaan klinik pada penderita rinitis alergi. Pada awal penelitian, sebelum dilakukan intervensi antara kelompok BCG dengan kelompok kontrol dalam keadaan seimbang (homogen) baik dalam hal umur, jenis kelamin, lama keluhan, riwayat alergi keluarga maupun keadaan klinik penderita, yang telah dibuktikan melalui uji statistik. Sebelum diberikan perlakuan dilakukan pengambilan sampel darah pertama guna pemeriksaan kadar IgE total sebelum perlakuan. Dari uji beda yang dilakukan terhadap kadar IgE sebelum perlakuan menunjukkan bahwa kadar IgE sebelum perlakuan antara kelompok BCG dengan kelompok kontrol dalam keadaan seimbang ( $p = 0,426$ ). Pada kelompok intervensi

kemudian diberikan injeksi vaksin BCG secara intrakutan sebanyak 0,1 ml ( $2 \times 10^5$  CFU<sub>s</sub>), sementara kelompok kontrol diberikan injeksi intrakutan pelarut BCG sebagai plasebo dengan volume dan cara yang sama. Vaksin BCG yang dipergunakan pada penelitian ini adalah dari strain yang biasa digunakan untuk vaksinasi rutin pada bayi di Indonesia yaitu strain 1173 P2 Paris. Setelah perlakuan masing-masing diikuti selama delapan minggu dengan mencatat skor gejala klinik dan pemakaian obat setiap hari. Pada akhir minggu ke-8 dilakukan pengambilan sampel darah yang kedua guna pemeriksaan kadar IgE total sesudah perlakuan.

Pada kelompok BCG, kadar IgE total pada akhir minggu ke-8 setelah vaksinasi BCG tidak berbeda bermakna dengan kadar IgE total sebelum vaksinasi BCG ( $p = 0,502$ ). Pada kelompok kontrol, kadar IgE total pada akhir minggu ke-8 setelah pemberian plasebo juga tidak berbeda bermakna dengan kadar IgE total sebelum pemberian plasebo ( $p = 0,528$ ). Kadar IgE total pada akhir minggu ke-8 sesudah perlakuan antara kelompok BCG dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ( $p = 0,251$ ). Hasil uji statistik ini menunjukkan bahwa vaksinasi BCG dengan strain 1173 P2 Paris dengan dosis 0,1 ml ( $2 \times 10^5$  CFU<sub>s</sub>) pada penderita rinitis alergi tidak menurunkan kadar IgE total serum yang diukur pada akhir minggu ke-8 setelah pemberian.

Penderita yang diambil sebagai sampel pada penelitian ini adalah yang menunjukkan respon tuberkulin negatif dan *intermediate*. Penderita dengan respon tuberkulin positif dieksklusi untuk menghindari pemberian vaksinasi BCG pada penderita tuberkulosis. Mengingat di Indonesia tuberkulosis paru merupakan penyakit

endemis, apakah respon tuberkulin negatif menunjukkan keadaan sistem imunitas yang kurang baik? Untuk itu dilakukan uji korelasi antara respon tuberkulin (negatif dan *intermediate*) dengan delta kadar IgE total sebelum dan sesudah perlakuan; dan dengan kadar IgE total sesudah perlakuan pada kelompok BCG. Dari uji korelasi tersebut didapatkan bahwa tidak terdapat hubungan antara respon tuberkulin dengan delta kadar IgE total maupun dengan kadar IgE total sesudah vaksinasi BCG (berturut-turut:  $r_s = 0,148$  dan  $p = 0,533$ ;  $r_s = -0,026$  dan  $p = 0,913$ ). Dengan kata lain respon tuberkulin tidak mencerminkan keadaan sistem imunitas tubuh. Pendapat tentang hubungan antara respon tuberkulin dengan kejadian atopi masih kontroversial. Omenaas *et al.* (2000) melaporkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dalam hal kadar IgE dan kejadian atopi antara orang dewasa (usia 20 – 44 tahun) dengan respon tuberkulin positif dengan orang dewasa dengan respon tuberkulin negatif.<sup>39</sup> Sementara Shirakawa *et al.* (1997) melaporkan bahwa pada anak-anak di Jepang yang menunjukkan respon tuberkulin positif kuat setelah mendapatkan vaksinasi BCG saat baru lahir, usia 6 tahun dan usia 12 tahun dijumpai gejala-gejala asma, rinitis dan ekzema yang lebih kecil, disertai penurunan kadar IgE dan sitokin Th<sub>2</sub> (IL-4, IL-13), serta peningkatan kadar sitokin Th<sub>1</sub> (IFN- $\gamma$ ).<sup>27</sup>

Hasil penelitian menggunakan sampel yang sama (belum dipublikasikan), mendapatkan kadar IL-4 sesudah minggu ke-8 meningkat pada kelompok BCG dan menurun pada kelompok kontrol namun tidak bermakna (kelompok BCG  $p = 0,136$ ; kelompok kontrol  $p = 0,345$ ). Kadar IFN- $\gamma$  sesudah minggu ke-8 meningkat pada kelompok BCG dan menurun pada kelompok kontrol namun juga tidak bermakna

(kelompok BCG  $p = 0,975$ ; kelompok kontrol  $p = 0,575$ ).<sup>45</sup> Pada pemeriksaan kadar IgG total oleh peneliti lain yang juga menggunakan sampel yang sama (belum dipublikasikan) mendapatkan peningkatan kadar IgG sesudah minggu ke-8 pada kedua kelompok namun tidak bermakna (kelompok BCG  $p = 0,39$ ; kelompok kontrol  $p = 0,62$ ). Peningkatan pada kelompok BCG lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol, namun perbedaan itu juga tidak bermakna.<sup>46</sup> Dari hasil uji statistik terhadap kadar IL-4, IFN- $\gamma$ , IgE dan IgG tersebut memberikan asumsi bahwa vaksinasi BCG dengan strain 1173 P2 Paris dengan dosis 0,1 ml ( $2 \times 10^5$  CFUs) pada penderita rinitis alergi kelompok usia 15 – 44 tahun belum dapat meningkatkan respon Th<sub>1</sub> atau menekan respon Th<sub>2</sub> secara bermakna.

Belum ada laporan tentang tenggang waktu mulai timbulnya respon sel T terhadap vaksinasi BCG kuman hidup pada manusia. Choi *et al.* (2002) melaporkan bahwa vaksinasi BCG pada penderita asma derajat sedang-berat dapat meningkatkan fungsi paru secara bermakna dan menurunkan penggunaan obat-obat medikamentosa pada evaluasi 4, 8 dan 12 minggu. Perbaikan ini disertai dengan penekanan respon imun jenis Th<sub>2</sub> dan penurunan kadar IgE total. Pada penelitian tersebut Choi menggunakan vaksin BCG strain 172 Tokyo dengan dosis  $58,2 \times 10^7$  CFUs.<sup>25</sup> Erb *et al.* (1997) melaporkan bahwa respon terkuat sel T terhadap *Mycobacterium tuberculosis-purified protein derivative* (PPD) pada hewan coba tikus terjadi sesudah 2 minggu dan mulai menurun sesudah 8 – 12 minggu.<sup>47</sup> Cavallo *et al.* (2002) melaporkan terjadi penurunan yang bermakna kadar IgE total pada 18 orang dari 20 orang yang diberikan vaksinasi BCG ( $p = 0,004$ ). Penurunan ini terjadi pada bulan

ke-4 setelah vaksinasi BCG. Sayangnya pada laporan tersebut tidak disebutkan secara jelas strain dan dosis vaksin BCG yang dipergunakan.<sup>41</sup> Wang *et al.* (1999) melaporkan bahwa injeksi *Mycobacteria bovis* menginduksi dengan kuat sel Th<sub>1</sub> yang ditandai dengan peningkatan IL-12 dan IFN- $\gamma$ , serta menghambat produksi IgE. Tetapi pada penelitian tersebut dipergunakan *heat killed Mycobacteria bovis* yang disuntikkan secara subkutan pada hewan coba tikus.<sup>37</sup>

Antara penelitian ini dan beberapa penelitian terdahulu menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh strain vaksin BCG serta dosis yang dipergunakan. Menurut Pahari strain dan dosis vaksin yang berbeda memberikan pengaruh yang berbeda terhadap sel-sel efektor yang berperan pada sistem imun.<sup>44</sup> Von Herten dan Haahtela mengatakan bahwa hanya infeksi yang menginduksi respon imunitas seluler dengan kuat serta memiliki memori jangka panjang yang dapat menekan penyakit-penyakit yang dikendalikan oleh Th<sub>2</sub>.<sup>25</sup> Dalam beberapa literatur disebutkan bahwa salah satu faktor yang turut mempengaruhi polarisasi sel Th<sub>0</sub> adalah dosis dan karakteristik antigen.<sup>20,21,22</sup> Pada penelitian ini digunakan vaksin BCG strain 1173 P2 Paris dengan dosis 0,1 ml ( $2 \times 10^5$  CFUs), sementara penelitian Choi *et al.* di Korea dengan hasil yang sangat memuaskan menggunakan vaksin BCG strain 172 Tokyo dengan dosis yang jauh lebih tinggi yaitu  $58,2 \times 10^7$  CFUs.

Keseimbangan antara respon Th<sub>1</sub> dan Th<sub>2</sub> merupakan masalah yang kompleks. Subset sel limfosit Th<sub>1</sub> dan Th<sub>2</sub> ditemukan pertama kali pada tikus tahun 1986. Kemudian ditemukan subset sel T yang lain yaitu sel T regulator (sel T-reg; sel T-



CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>). Sel T-reg menghasilkan IL-10 dan TGF- $\beta$ . IL-10 yang dihasilkan oleh sel T-reg berperan penting dalam mengatur keseimbangan antara respon Th<sub>1</sub> dan Th<sub>2</sub>. Dengan adanya konsep baru Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub> dan T-reg ini maka vaksin yang baik adalah apabila dapat menginduksi baik sel Th<sub>1</sub> maupun sel T-reg.<sup>47</sup> Apakah vaksin yang digunakan pada penelitian ini dapat menginduksi respon T-reg belum diketahui karena tidak dilakukan pengukuran kadar IL-10, yang merupakan keterbatasan penelitian ini.

Pada penelitian ini terjadi perbaikan keadaan klinik baik pada kelompok BCG maupun pada kelompok kontrol. Hal ini dibuktikan oleh penurunan bermakna skor gejala klinik setelah perlakuan pada kedua kelompok (pada kedua kelompok  $p \leq 0,001$ ). Untuk mengetahui pengaruh vaksinasi BCG terhadap perbaikan keadaan klinik tersebut dilakukan uji beda antara delta skor gejala klinik (selisih skor gejala klinik sebelum dan sesudah perlakuan) kelompok BCG dengan delta skor gejala klinik kelompok kontrol. Dari uji beda tersebut didapatkan bahwa delta skor gejala klinik antara kelompok BCG dengan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ) baik untuk masing-masing gejala maupun untuk gejala total. Pada uji beda terhadap jumlah hari bebas gejala, hari nyaman dan hari minum obat juga didapatkan hasil tidak berbeda bermakna antara kelompok BCG dengan kelompok kontrol (berturut-turut  $p = 0,486$ ;  $p = 0,247$ ;  $p = 0,173$ ). Dari hasil uji statistik ini memberikan asumsi bahwa vaksinasi BCG dengan strain 1173 P2 Paris dengan dosis 0,1 ml ( $2 \times 10^5$  CFUs) tidak memperbaiki keadaan klinik penderita rinitis alergi.

Untuk lebih memastikan bahwa vaksinasi BCG dengan strain 1173 P2 Paris dengan dosis 0,1 ml ( $2 \times 10^5$  CFUs) tidak memberikan pengaruh sama sekali terhadap keadaan klinik penderita rinitis alergi maka dilakukan uji beda terhadap masing-masing gejala klinik per minggu antara kelompok BCG dengan kelompok kontrol. Untuk gejala hidung gatal, kelompok BCG nampak lebih baik dibandingkan kelompok kontrol mulai minggu ke-5, dengan perbedaan yang bermakna pada minggu ke-5 dan ke-6 (berturut-turut  $p = 0,050$ ;  $p = 0,041$ ). Untuk gejala bersin-bersin, kelompok BCG nampak lebih baik dibandingkan kelompok kontrol mulai minggu ke-5 namun perbedaan itu tidak bermakna. Untuk gejala hidung berair, kelompok BCG nampak lebih baik dibandingkan kelompok kontrol mulai minggu ke-5 namun perbedaan itu tidak bermakna. Untuk gejala hidung tersumbat, kelompok BCG nampak lebih baik dibandingkan kelompok kontrol mulai minggu ke-5 dan terdapat perbedaan bermakna pada minggu ke-6 dan ke-8 (berturut-turut  $p = 0,047$ ;  $p = 0,034$ ). Hasil ini hampir sesuai dengan penelitian terdahulu. Choi dan Koh (2002) mendapatkan penurunan yang bermakna terhadap skor gejala asma pada kelompok BCG terjadi pada minggu ke-7, sementara pada kelompok kontrol tidak ada perubahan skor gejala yang bermakna.<sup>25</sup> Penelitian Li (2005) di Cina dengan menggunakan polisakarida nukleotida BCG pada penderita asma yang disertai rinitis alergi mendapatkan skor gejala klinik rinitis alergi lebih rendah secara bermakna pada kelompok BCG pada minggu ke-4 dan ke-10.<sup>42</sup>

Dengan mengikat antigen mikobakterium BCG pada *toll like receptors* (TLRs), makrofag akan teraktivasi dan melepaskan IFN- $\gamma$  dan IL-12. IL-12

menginduksi sel Th<sub>1</sub> dan sel NK untuk memproduksi dan melepaskan IFN- $\gamma$ . Sitokin ini menghambat aktivitas sel Th<sub>2</sub> sehingga terjadi penurunan produksi dan pelepasan IL-4 yang berarti menurunkan pembentukan IgE oleh sel B. IFN- $\gamma$  juga berperan menstimulasi sel B untuk memproduksi IgG. Karena terjadi peningkatan produksi IgG disertai penurunan produksi IgE maka sel mast mengikat lebih banyak IgG daripada IgE, karena kedua *isotype* imunoglobulin tersebut sama-sama mempunyai reseptor dengan afinitas tinggi pada permukaan sel mast. Keadaan ini akan mencegah terikatnya molekul alergen pada dua molekul IgE. Dengan demikian tidak terjadi *cross-linking* molekul Fc $\epsilon$ R-I dan tidak terjadi aktivasi sel mast, sehingga tidak terjadi degranulasi mediator (histamin) oleh sel mast. Dengan tidak adanya pelepasan mediator oleh sel mast maka gejala klinik rinitis alergi tidak akan muncul.<sup>23,29</sup>

Pada penelitian ini tidak terjadi penurunan kadar IgE total maupun peningkatan kadar IgG (oleh peneliti lain) namun menunjukkan perbaikan keadaan klinik yang bermakna pada kedua kelompok. Hal ini dapat terjadi akibat berkurangnya kontak antara alergen dengan IgE pada permukaan sel mast mukosa hidung. Pada umumnya penderita yang datang berobat menanyakan kepada dokter tentang penyakit yang sedang dideritanya serta bagaimana cara mengatasinya. Dokter tentunya memberikan edukasi kepada penderita dan menganjurkan agar sedapat mungkin menghindari kontak alergen. Untuk sementara waktu penderita pada umumnya mengikuti anjuran dokter untuk berupaya menghindari kontak dengan alergen dengan berbagai cara. Dengan demikian tidak terjadi ikatan antara alergen

dengan IgE yang terikat pada sel mast pada mukosa hidung, sehingga tidak terjadi aktivasi sel mast, tidak terjadi pelepasan mediator (histamin) oleh sel mast, dan gejala rinitis alergi tidak muncul.

Pada uji korelasi antara kadar IgE total dengan skor gejala klinik ternyata 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  $r_s = -0,074$ ,  $p = 0,657$ ). Seperti yang telah diuraikan di atas, gejala klinik rinitis alergi tidak semata-mata dipengaruhi oleh kadar IgE namun juga dipengaruhi oleh ada tidaknya paparan alergen pada mukosa hidung. Meskipun sel mast pada mukosa hidung mengikat banyak IgE pada permukaannya, akan tetapi bila tidak terjadi kontak dengan alergen maka gejala klinik rinitis alergi tidak akan timbul. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu. Arkwright dan David (2001) mendapatkan bahwa tidak ada pengaruh pemberian injeksi intrakutan suspensi *Mycobacterium vaccae* (SRL 172) pada penderita dermatitis atopik usia 5-18 tahun terhadap kadar IgE total serum ataupun terhadap jumlah eosinofil darah absolut, meskipun tampak adanya perbaikan yang cukup bermakna yang ditunjukkan dengan berkurangnya luas dermatitis secara bermakna pada evaluasi 1 dan 3 bulan setelah suntikan.<sup>30</sup> Gruber *et al.* (2001) mendapatkan, tidak ada perbedaan bermakna dalam hal kadar IgE dan kejadian atopi antara bayi yang diberikan vaksinasi BCG dengan yang tidak mendapatkan vaksinasi BCG.<sup>38</sup>

Dari uji beda terhadap skor masing-masing gejala klinik per minggu antara kelompok BCG dengan kelompok kontrol tampak keadaan klinik kelompok BCG

lebih baik dibandingkan kelompok kontrol mulai minggu ke-5, meskipun sebagian besar menunjukkan perbedaan tidak bermakna, sementara tidak terjadi penurunan kadar IgE total yang bermakna pada kelompok BCG. Terjadinya keadaan seperti ini dapat dijelaskan sebagai berikut. Gejala klinik rinitis alergi timbul akibat dilepaskannya histamin oleh sel mast ketika terjadi aktivasi sel mast. Namun perlu diingat selain melepaskan histamin sel mast juga melepaskan mediator lain yang bersifat kemotaktik terhadap sel-sel inflamasi terutama eosinofil seperti *eotaxin* dan RANTES. Mediator ini menyebabkan terjadinya migrasi eosinofil dan terakumulasi pada mukosa hidung. Keadaan ini dapat dibuktikan dengan meningkatnya kadar eosinofil sekret hidung (*local eosinophilia*).<sup>48,49</sup> Akumulasi sel-sel radang pada mukosa hidung akan memperberat gejala klinik khususnya gejala hidung tersumbat. Selain itu eosinofil pada mukosa hidung melepaskan leukotrin yang akan berikatan dengan reseptor-reseptornya. Ikatan ini menimbulkan keadaan yang memperberat dan memperpanjang gejala klinik rinitis alergi.<sup>50</sup>

Perlu diketahui bahwa migrasi transendotel eosinofil dari sirkulasi darah menuju jaringan ekstravaskular pada mukosa hidung tidak hanya dipengaruhi oleh faktor kemotaktik mediator saja (*chemokine*), tetapi juga dipengaruhi oleh faktor lainnya seperti *eosinophil priming cytokines* (IL-3, IL-5, GM-CSF) serta *chemoattractant* (*leukotrien-B4, platelet activating factor*).<sup>51</sup> Eosinofil dalam sirkulasi darah berada dalam dua bentuk yaitu prekursor eosinofil dan eosinofil matur. Meskipun belum terbukti, diperkirakan hanya eosinofil matur yang dapat melakukan migrasi transendotel. Telah diketahui bahwa IL-5 berperan dalam proliferasi,

diferensiasi serta meningkatkan survival eosinofil yang pada akhirnya meningkatkan kemampuan migrasi eosinofil.<sup>51,52</sup> Vaksinasi BCG pada penderita rinitis alergi dapat menekan respon Th<sub>2</sub> sehingga produksi IL-5 menurun. Dengan menurunnya IL-5 mengakibatkan penurunan kemampuan migrasi eosinofil, sehingga akumulasi eosinofil serta pelepasan leukotrin pada mukosa hidung akan berkurang dengan efek membaiknya keadaan klinik penderita terutama terhadap keluhan hidung tersumbat. Namun pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran kadar IL-5 yang merupakan kelemahan penelitian ini.

Dari uji beda terhadap skor gejala klinik per minggu antara kelompok BCG dan kelompok kontrol ternyata vaksinasi BCG dengan strain 1173 P2 Paris dengan dosis 0,1 ml ( $2 \times 10^5$  CFUs) dapat memperbaiki keadaan klinik penderita rinitis alergi. Akan tetapi karena perbaikan gejala klinik yang ditimbulkannya hanya dalam proporsi yang kecil maka hal tersebut diabaikan. Dengan meningkatkan dosis vaksin yang digunakan pada penelitian selanjutnya diharapkan pengaruh vaksinasi BCG terhadap perbaikan gejala klinik rinitis alergi akan lebih nyata. Dianjurkan menggunakan strain vaksin yang sama dengan yang digunakan pada penelitian ini karena strain ini mudah diperoleh di Indonesia serta sulitnya pengadaan vaksin BCG strain lainnya.