

HUBUNGAN ANTARA JUMLAH EOSINOFIL DARAH DAN FAAL PARU PADA PENDERITA ASMA DI BP4 SURAKARTA

M. Syahril Mansyur*, Tono Supriyatno, Tri Susilawati,
Azyiah Suprihatin, Indrawati Sri Wulan

Abstrak

Latarbelakang. *Konsensus Internasional yang dikeluarkan oleh Global Initiative for Asthma (GINA) mendefinisikan asma sebagai suatu inflamasi kronik saluran nafas dengan berbagai saluran inflamasi yang memegang peranan, terutama sel mast, eosinofil dan limfosit T. Inflamasi saluran nafas ini dapat dinilai secara langsung dengan mengukur jumlah eosinofil dan eosinophyllic cationic protein (ECP) atau secara tidak langsung dengan mengukur eosinofil darah. Jumlah eosinofil sputum dan darah meningkat dan sering berhubungan dengan beratnya derajat asma. Tujuan.* Untuk mengetahui hubungan (korelasi) antara jumlah eosinofil darah dan faal paru (VEP1 = Volume Ekspirasi Paksa detik I) penderita asma. **Metodologi.** Penelitian cross sectional, pasien rawat jalan di BP4 Surakarta pada bulan Agustus – Oktober 2005. Subyek penelitian penderita asma tidak dalam serangan, usia 13 – 60 tahun. Pengambilan sampel dengan cara Consecutive (QUOTA) sampling, diperoleh 62 sampel. **Hasil.** Nilai korelasi antara VEP1 dengan eosinofil darah pada Asma Persisten Ringan (APR) $r=0,043$, $p=0,900$, Asma Persisten Sedang (APS) $r=-0,036$, $p=0,849$, Asma Persisten Berat (APB) $r=0,333$, $p=0,151$ dan pada total sampel $r=0,033$, $p=0,797$. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan antara jumlah eosinofil darah dan faal paru penderita asma.

Kata kunci. Asma, eosinofil, VEP1

Pendahuluan

Asma adalah penyakit inflamasi kronik saluran napas yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di beberapa negara termasuk Indonesia.^{1,2} Prevalensi asma di negara berkembang dan negara maju juga meningkat pada anak maupun dewasa muda. Penyakit ini dapat terjadi pada semua umur dari anak-anak sampai orang tua.^{1,3,4}

Konsensus Internasional yang dikeluarkan oleh *Global Initiative for Asthma (GINA)*¹ mendefinisikan asma sebagai suatu inflamasi kronik saluran napas dimana terdapat berbagai saluran inflamasi yang memegang peranan, terutama sel mast, eosinofil dan limfosit T.

Pada individu yang peka, inflamasi ini menyebabkan episode berulang berupa mengi, sesak napas, rasa berat di dada serta batuk terutama malam hari atau dini hari.¹ Inflamasi

saluran napas ini dapat dinilai secara langsung dengan mengukur jumlah eosinofil dan *eosinophyllic cationic protein (ECP)* atau secara tidak langsung dengan mengukur eosinofil darah.⁵

Jumlah eosinofil sputum dan darah meningkat dan sering berhubungan dengan beratnya derajat asma.⁵⁻⁸ Pengukuran beratnya gejala asma dengan pemeriksaan faal paru yaitu salah satunya dengan pemeriksaan spirometri untuk pengukuran volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP1).⁹

Berdasarkan teori diatas, dilakukan penelitian dengan mengukur jumlah eosinofil darah penderita asma sebagai landasan obyektif menegakkan diagnosis dan evaluasi pengobatan penderita asma.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan (korelasi) antara jumlah eosinofil darah dan faal paru (VEP1) penderita asma berdasarkan klasifikasi asma menurut GINA.

* Peneliti utama, Plh Kepala Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Surakarta

Metodologi

Jenis penelitian observasional dengan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah pasien rawat jalan di BP4 Surakarta yang memenuhi kriteria:

1. Kriteria penerimaan (inklusi)
 - Penderita asma stabil tidak dalam serangan/eksaserbasi akut
 - Usia 13-60 tahun
 - Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan
2. Kriteria penolakan (eksklusi)
 - Asma yang mengalami serangan
 - Asma disertai infeksi paru akut
 - Riwayat penyakit paru kronik selain asma
 - Asma disertai penyakit jantung
 - Hamil/menyusui
 - Obesitas

Pemilihan sampel dengan cara *Consecutive (QUOTA) sampling*,¹⁰ yaitu setiap penderita asma yang memenuhi kriteria inklusi diikuti dalam penelitian pada bulan Agustus – Oktober 2005, diperoleh 62 responden. Responden dilakukan 3 kali pemeriksaan spirometri dan 1 kali eosinofil darah di laboratorium BP4 Surakarta, data pendukung diperoleh dengan wawancara menggunakan kuesioner yang sudah dikonsultasikan dengan ahli paru. Data yang diperoleh dilakukan analisa data dengan deskriptif dan analitik menggunakan uji korelasi *pearson*.

Definisi operasional variabel penelitian adalah:

A. Derajat asma diklasifikasikan menjadi empat:

1. Asma intermiten

Penderita asma diklasifikasikan sebagai asma intermiten apabila terdapat salah satu kriteria dibawah ini:

- Gejala klinik < 2 kali/minggu
- Tanda gejala diluar serangan
- Gejala asma malam < 2 kali/bulan
- VEP1 atau APE > 80% prediksi

2. Asma persisten ringan (APR)

Penderita asma diklasifikasikan sebagai asma persisten ringan apabila terdapat salah satu kriteria dibawah ini:

- Gejala klinik > 2 kali/minggu tapi < 1 kali/hari
- Gejala asma malam > 2 kali/bulan
- VEP1 atau APE > 80% prediksi

3. Asma persisten sedang (APS)

Penderita asma diklasifikasikan sebagai asma persisten sedang apabila terdapat salah satu kriteria dibawah ini:

- Gejala klinik setiap hari
- Gejala asma malam > 1 kali/minggu
- VEP1 atau APE > 60% prediksi tapi <80% prediksi

4. Asma persisten berat (APB)

Penderita asma diklasifikasikan sebagai asma persisten berat apabila terdapat salah satu kriteria dibawah ini:

- Gejala klinik terus menerus
- Aktifitas fisik terbatas, gejala asma malam hari sering
- VEP1 atau APE <60%

B. Pengukuran faal paru yaitu pengukuran dengan pemeriksaan spirometri. Pemeriksaan spirometri yaitu mengukur volume statik dan dinamik (volume ekspirasi paksa detik pertama dan maksimal *voluntary ventilation*).

C. Pemeriksaan eosinofil yaitu mengukur jumlah eosinofil darah tepi. Eosinofil adalah salah satu sel inflamasi alergik selain sel mast dan limfosit T, yang berperan utama dalam proses inflamasi kronik saluran nafas penderita asma.

Hasil Penelitian

A. Karakteristik

Responden 62 orang terdiri dari asma persisten ringan (APR) 11 orang, asma persisten sedang (APS) 31 orang dan asma persisten berat (APB) 20 orang. Umur responden dalam rentang 13 – 60 tahun dan terbanyak umur 21-30 tahun yaitu 24 orang (38,7%). Jenis kelamin terbanyak perempuan yaitu 34 responden (54,8%). Mata pencaharian terbanyak adalah swasta 20 orang (32,3%), tingkat pendidikan terbanyak SLTA yaitu 28 orang (45,2%).

Responden dengan riwayat tidak merokok, yaitu 44 orang (71,0%), pada penelitian ini merokok bukan faktor penyebab/penghubung untuk terjadinya serangan asma karena responden juga terbanyak perempuan yang tidak merokok.

Responden dengan riwayat asma keluarga 20 orang (32,3%), seperti terlihat pada tabel 2, sebagian besar responden penelitian ini bukan karena asma keturunan.

Tabel 1. Distribusi Responden Berdasarkan Riwayat Merokok

Riwayat merokok	Diagnosis						Total	
	APR		APS		APB		Jml	%
	Jml	%	Jml	%	Jml	%		
Tidak merokok	9	81,8	23	74,2	12	60,0	44	71,0
Perokok Pasif	1	9,1	2	6,5	1	5,0	4	6,5
Perokok Aktif	1	9,1	6	19,4	7	35,0	14	22,6
Jumlah	11	100,0	31	100,0	20	100,0	62	100,0

Tabel 2. Distribusi Responden Berdasarkan Riwayat Asma Keluarga

Diagnosis	Riwayat Asma Keluarga				Total	
	Tidak		Ya		Jml	%
	Jml	%	Jml	%		
APR	5	11,9	6	30,0	11	17,7
APS	24	57,1	7	35,0	31	50,0
APB	13	31,0	7	35,0	20	32,3
Jml	42	100,0	20	100,0	62	100,0

Tabel 3. Nilai VEP1 Pada Responden Penelitian

Nilai (%)	Diagnosis			Total
	APR	APS	APB	
Rata-rata	93,6	71,6	44,2	67,0
Minimum	84	62	20	20
Maksimum	109	80	58	109

Tabel 4. Nilai Eosinofil Pada Responden Penelitian

Nilai (sel/mm ³)	Diagnosis			Total
	APR	APS	APB	
Rata-rata	308,8	240,5	44,2	266,0
Minimum	56	44	38	44
Maksimum	1220	1278	722	1278

Tabel 5. Nilai Korelasi VEP1 dengan Eosinofil Darah

Nilai Signifikansi	Diagnosis			Total
	APR	APS	APB	
Nilai p	0,900	0,849	0,151	0,797
Nilai r	0,043	-0,036	0,333	0,033

B. Faktor Pencetus Asma

Faktor pencetus asma yang diteliti adalah faktor alergi, faktor stres, kelelahan dan kedinginan. Faktor alergi dibedakan menjadi alergen hirup dan makanan. Hasil yang diperoleh adalah terjadi serangan asma karena alergen hirup 37 orang (59,7%), karena alergen makanan 18 orang (29,0%).

Serangan asma karena faktor stres yaitu 9 orang (14,5%), karena faktor kelelahan 44 orang (71,0%), dan serangan timbul karena faktor cuaca dingin 40 orang (64,5%).

C. VEP1 (Volume ekspirasi paksa detik pertama)

Hasil spirometri, dinyatakan APR nilai VEP1 > 80%, APS jika nilai VEP1 > 60% tapi <80% dan APB nilai VEP1 <60%. Nilai minimum APB adalah 20% berarti cukup rendah

D. Eosinofil

Jumlah eosinofil darah pada interval yang cukup panjang yaitu 44 - 1278 sel/mm³ darah, yang menunjukkan adanya inflamasi, seperti pada tabel 4.

E. Hubungan Eosinofil darah dan VEP1

Hasil penelitian ini tidak ada hubungan antara nilai eosinofil darah dengan faal paru (VEP1) baik pada APR, APS dan APB (tabel 5).

Pembahasan

Dalam penelitian ini responden dibatasi pada umur 13 - 60 tahun dan terbanyak responden pada rentang umur 21 - 30 tahun, baik pada asma sedang dan berat serta berdasarkan jenis kelamin terbanyak perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian Mansyur yang mendapatkan dari 28 penderita asma rata-rata pada usia 29 - 32 tahun dan perempuan lebih banyak menderita asma

daripada laki-laki.¹¹ Toren dan Hermansson juga dalam penelitiannya mendapatkan hasil bahwa asma pada usia dewasa lebih tinggi dengan jenis kelamin wanita daripada laki-laki.¹² Hal ini juga sesuai dengan GINA bahwa asma lebih banyak mengenai perempuan dengan umur yang bervariasi.¹ Hasil penelitian ini juga menunjukkan variasi pekerjaan pasien, terbanyak adalah swasta yaitu sebanyak 20 orang (32,3%). Diduga 5% kasus asma dewasa adalah swasta yaitu 20 orang (32,3%). Diduga 5% kasus asma dewasa adalah asma karena pekerjaan.⁹ Pasien yang bekerja harus menghindari pekerjaan yang mungkin mengandung alergen non spesifik seperti debu dan hawa dingin.⁹

Hipereaktiviti bronkus didefinisikan sebagai respons yang berlebihan (hiperesponsif) saluran nafas oleh berbagai rangsangan baik eksogen maupun endogen, sehingga menyebabkan penyempitan saluran nafas. Peningkatan respons bronkus biasanya mengikuti pajanan alergen, infeksi virus atau pajanan bahan kimia dari industri tertentu.^{1,13,14} Data penelitian ini menunjukkan bahwa antara perokok dan tidak perokok didapatkan 71% asma pada bukan perokok dan 22,6% asma dengan merokok aktif. Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dimungkinkan karena keterbatasan sampel dan terbanyak sampel adalah perempuan. Burrow dkk mengemukakan bahwa dengan paparan asap rokok akan menurunkan angka VEP1 secara perlahan dan meningkatkan terjadinya insidensi asma akut Perokok pasif juga dapat meningkatkan resiko terjadinya asma akut dan sensitifitas alergi sehingga menjadi asma akut.¹⁵ Keluarga merupakan faktor yang penting bagi penderita asma. Asma terjadi akibat lingkungan yang bereaksi dengan predisposisi genetik. Kemungkinan seseorang menderita asma menjelang 50 tahun akan meningkat 20 kali bila orang tersebut mempunyai orang tua yang asma pula.⁹ Berbeda dengan hasil penelitian ini bahwa sebagian besar responden menderita asma bukan karena faktor keturunan.

Faktor pencetus asma seperti alergi, kelelahan, stres dan kedinginan. Sebanyak 37 orang (59,7%) mengalami serangan asma karena alergen hirup dan 18 orang (29,0%) serangan asma karena alergen makanan. Asma biasanya terjadi setelah makan dan mungkin terjadi akibat bahan pengawet (sulfur dioksida dalam minuman dan beberapa makanan kalengan), bahan pewarna dan campuran. seperti penelitian di Chichago yang menyatakan bahwa dengan rendahnya status sosial ekonomi akan meningkatkan prevalensi asma akut terutama terjadi oleh karena beberapa faktor antara lain efek polusi udara ruangan, perokok pasif, perokok berat, paparan alergen dan berkurangnya kontak dengan tempat-tempat kesehatan.¹⁶

Pencetus serangan karena stress ada 9 orang (14,5%), karena kelelahan 44 orang (71,0%) dan karena cuaca dingin sebanyak 40 orang (64,5%). Faktor emosi tidak bisa merangsang asma kecuali pasien memang sudah sensitif. Namun faktor emosi dapat mempengaruhi bronkokonstriksi akibat rangsang spesifik dan non spesifik serta mempengaruhi pula bronkodilatasi akibat pengobatan.⁹ Faktor musim mungkin mempengaruhi asma melalui efeknya pada suhu udara, melalui terjadinya infeksi saluran nafas atas atau melalui alergen udara musiman.⁴

Pada pemeriksaan spirometri diperoleh nilai sesuai dengan prediksi faal paru berdasarkan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) tahun 2004 berdasarkan gejala klinis yang menyebutkan nilai VEPI asma derajat APR $\geq 80\%$ nilai prediksi, APS 60-80% dari nilai prediksi dan APB $\leq 60\%$ dari nilai prediksi.¹ Klasifikasi beratnya asma berdasarkan gejala klinik dan nilai faal paru, bukannya berdasarkan penilaian sel inflamasi di saluran nafas sesuai dengan definisi asma sebagai inflamasi kronik saluran nafas.^{1,17} Nilai eosinofil darah rata-rata pada penelitian ini yaitu pada APR 308,8 sel/mm³, APS 240,5 sel/mm³, APB 281,9 sel/mm³. Hasil penelitian justru menunjukkan bahwa pada APR nilai eosinofilnya lebih tinggi daripada APS dan APB. Eosinofil merupakan sel inflamasi yang berperan utama dalam proses inflamasi kronik saluran napas penderita asma dan migrasi eosinofil ke saluran napas merupakan tanda khas asma.^{1,13,18} Inflamasi saluran napas ini dapat dinilai secara langsung dengan mengukur jumlah eosinofil dan *eosinophilic cationic protein* (ECP) atau secara tidak langsung dengan mengukur eosinofil darah.¹⁹

Dewasa ini korelasi antara inflamasi dan hipereaktiviti bronkus banyak diteliti dan diperdebatkan. Beberapa peneliti menyimpulkan terdapat korelasi yang bermakna antara hipereaktiviti bronkus dengan inflamasi saluran nafas.^{17,19,20} sedangkan Crimi dkk²¹ tidak mendapatkan korelasi yang bermakna. Bagaimanapun inflamasi saluran nafas dan hipereaktiviti bronkus tidak selalu berkorelasi.²² Pada penelitian ini mendapatkan tidak adanya korelasi/hubungan antara eosinofil darah dan VEPI baik pada penderita APR, APS dan APB ataupun pada semua pasien asma yang diteliti. Hal ini sesuai dengan penelitian Mansyur yang menyebutkan bahwa korelasi antara eosinofil darah dan VEPI tidak bermakna ($p > 0,05$).¹¹ Berbeda pada penelitian Pizzichini dkk mendapatkan perbedaan yang bermakna antara eosinofil darah dan VEPI ($r: 0,57$).²³ Pizzichini dkk juga menyatakan proporsi eosinofil sputum lebih akurat dibanding dengan eosinofil darah dan ECP sputum dalam menilai inflamasi saluran napas. Proporsi eosinofil sputum asma lebih tinggi dan berbeda bermakna dibanding kontrol (5,2% dibanding 0,3%, $p < 0,001$).²⁴

Louis R²⁵ menyatakan bahwa inflamasi eosinofil adalah faktor yang penting dalam menggambarkan derajat beratnya asma secara klinis dan merupakan hal yang penting mengevaluasi proses inflamasi pada pemberian kortiko-steroid. Pada ketiga kelompok derajat asma jumlah eosinofil sputum lebih tinggi dibanding kontrol ($p < 0,005$). Peningkatan eosinofil yang progresif berkorelasi dengan meningkatnya derajat asma ($p < 0,01$). Pada asma intermiten dan persisten ringan-sedang terdapat korelasi terbalik dan bermakna dengan eosinofil sputum ($r = -0,55$, $p < 0,001$).²⁵ Rityla juga menyatakan bahwa ada korelasi bermakna antara *symptom score* (gejala klinik) dengan jumlah eosinofil darah ($r = 0,50$, $p = 0,002$).⁸

Kesimpulan dan Saran

Dari uji korelasi *Pearson* disimpulkan bahwa tidak ada hubungan ($p > 0,05$) antara eosinofil darah dengan faal paru baik pada asma persisten ringan, asma persisten sedang, asma persisten berat dan pada total responden.

Sarannya agar dilakukan penelitian dengan sampel proporsional antara asma persisten ringan, sedang dan berat, dan perlu juga responden kontrol.

Daftar Pustaka

1. National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2000; 1-80.
2. Mangunegoro H. Dari Pulmonologi menuju kedokteran respirasi, tantangan dan harapan memasuki milenium ketiga. Pidato upacara pengukuhan sebagai guru besar tetap dalam bidang Pulmonologi pada FKUI. 2000; 15-8.
3. Nystad W, Magnus P, Gulsvik A, Skarpaas JK, Carlsen KH. Changing prevalence of Asthma in school children: evidence for diagnostic changes in Asthma in two survey 13 yrs apart. *Eur Respir J* 1997;10: 1046-51.
4. E. Stark, John, John M S, Tim Higenbottam, Christopher D.R.F., *Manual Ilmu Penyakit Paru*, Binarupa aksara, Jakarta, 1990; 233-240.
5. Fahy JV, Wong H, Liu J, Boushey. Comparison of sample collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995;152:53-8.
6. Fujimoto K, Kubo K, Matsuzawa Y and Sekiguchi M, Eosinofil cationic protein levels in induced sputum correlate with the severity of bronchial asthma. *Chest* 1997; 112: 1241-7.
7. Louis R, Laurie CK, O'Bron, Roldaan AR, Radermekcer M and Djukanovic. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit care Med* 2000;161:9-16.
8. Ryttila P. Induced sputum for assessment of airway inflammation in patients with COPD, asthma and asthma like symptoms. Academic dissertation. Departement of Medicine Helsinki University Central Hospital, Finland, 2002.
9. Mangunegoro, Hadiarto, *Asma Bronkial*, IDI, Jakarta, 1993; 10-11.
10. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam penelitian klinis. Jakarta. Binarupa Aksara 1995;187-212.
11. Mansyur, Syahril, Korelasi antara jumlah eosinofil sputum dengan hipereaktiviti bronkus pada sma alergi intermiten dan persisten ringan stabil di RS Persahabatan Jakarta, Tesis, Bag pulmonologi dan kedokteran respirasi FK UI, Jakarta, 2003;26-25,32.
12. Toren K, Hermanson BA, Incidence rate of adult anset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population – based study of 15,813 adults. In *J Tubere Lung Dis*. 1999; 3(3): 192-7.
13. Bousquet J, Jeffrey PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1720-45.
14. Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway hyperresponsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation. *Thorax* 1998;53: 992-8.
15. Burrows B et al, Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function *Am.Rev.Respir Dis* 1977;115:195-2005.
16. Domeo DL, Weiss ST *Epidemiology in Asthma and COPD, Basic Mechanism and Clinical management*, Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC eds California Academic Press, 2002; 7-18.
17. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 64-72.
18. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma. An update. *Pharmacological reviews*, 1998; 50(4): 515-96.
19. Fahy JV, Boushey HA, Lazarus SC, Mauger EA, Cherniack EM, Chinchilli VM et al. Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatis subject in a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 1470-5.
20. O'Byrne PM, Pederson S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 879-86.
21. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Phillip W, Rossi GA and Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 4-9.
22. Kraft M. Disparity between hyperresponsiveness and inflammation in asthma: Are they related? American Lung Assosiation/American Thoracic Society International Conference, San Diego, California, 1999.
23. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthemiades A, Evans et al, Induces of airway inflammation in induced sputum; Reproducibility and

-
- validity of cell and fluid-phase measurements
Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 308-17.
24. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A. Measuring airway inflammation in asthma; eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 539-44.
25. Louis R, Laurie CK, O'Bron, Roldaan AR, Radermekcer M and Djukanovic. The relationship between airways inflammation and asthma severity. Am J Respir Crit care Med 2000; 161: 9-16.