

**HUBUNGAN DERAJAT KONTROL ASMA
DENGAN KADAR hs-CRP SERUM**

*The Relation Between the Degree of Asthma Control and
Serum hs-CRP Levels*



UMAR SAID

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

ABSTRAK

UMAR SAID : Hubungan Derajat Kontrol Asma dengan Kadar hs-CRP serum (dibimbing oleh dr.Harun Iskandar, SpP, SpPD, K-P)

Latar belakang : Asma merupakan sepuluh besar penyebab tertinggi angka morbiditas dan mortalitas di Indonesia. Penelitian menunjukkan pentingnya penilaian derajat kontrol asma dibandingkan derajat keparahan asma. Inflamasi merupakan dasar patogenesis asma bronkial, selain terjadi inflamasi jalan napas, terdapat pula inflamasi sistemik. Inflamasi berhubungan dengan derajat kontrol asma. Beberapa penelitian melaporkan pengukuran serum hs-CRP bermanfaat untuk mendeteksi adanya inflamasi sistemik pada asma yang dihubungkan dengan derajat kontrol asma.

Tujuan : Untuk mengetahui hubungan derajat kontrol asma (asma terkontrol dan asma tidak terkontrol dengan kadar hs-CRP serum.

Metode : Penelitian ini merupakan studi observasional cross-sectional pada subyek asma bronkial usia 18-55 tahun.

Hasil : Pada penelitian ini jumlah subyek yang diteliti sebanyak 48 subyek. Umur terbanyak kurang dari 35 tahun, sebanyak 56,3%, indeks massa tubuh terbanyak pada non-obes sebanyak 58,3%, dan kadar hs-CRP risiko rendah/sedang terbanyak 66,7%. Rerata kadar hs-CRP lebih tinggi secara bermakna pada subyek asma tidak terkontrol dibanding asma terkontrol (4,24 vs 0,92: $p < 0,001$). Sebaran kadar hs-CRP tinggi lebih banyak ditemukan pada asma tidak terkontrol dibanding asma terkontrol ($p < 0,001$). Kadar hs-CRP meningkat secara bermakna pada asma tidak terkontrol baik pada obes 68,8% ($p = 0,026$) maupun non-obes 45,5% ($p = 0,005$). Kadar hs-CRP pada subyek asma tidak dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, lamanya sakit, riwayat keluarga asma, riwayat atopi, penggunaan steroid.

Kesimpulan : Kadar hs-CRP lebih tinggi secara bermakna pada subyek asma tidak terkontrol dibanding asma terkontrol.

Kata Kunci : Asma bronkial, kontrol asma, hs-CRP, Inflamasi sistemik

ABSTRACT

UMAR SAID : The Relation Between Degree of Asthma Control and Serum hs-CRP Level (Supervised by dr.Harun Iskandar, SpP, SpPD, K-P)

Background : Asthma is one of ten most causes of morbidity and mortality in Indonesia. Previous studies shows that it is more necessary to assess the degree of asthma control than asthma severity. Inflammation is a basic pathogenesis of asthma bronchiale, either airway inflammation or systemic inflammation. Inflammation is related with the degree of asthma control. Previous studies reported that hs-CRP levels measurement had benefits to detect systemic inflammation in asthma which is related with the degree of asthma control.

Objective : To determine the relation between the degree of asthma control and serum hs-CRP levels.

Method : A cross-sectional observational study in 18-55 years old asthma bronchiale subjects.

Results : Total subjects are 48 subcts. Most ages are less than 35 years old, 56,3%, most BMI are non-obese, 58,3%, and most hs-CRP levels are low/moderate risk, 66,7%. The mean of hs-CRP serum levels is significantly higher in uncontrolled asthma than controlled asthma (4,24 vs 0,92: $p < 0,001$). The distributions of hs-high CRP levels are mostly found in uncontrolled asthma than controlled asthma ($p < 0,001$). The hs-CRP levels are significantly increase in uncontrolled asthma either in obese, 68,8% ($p = 0,026$), or non-obese, 45,5% ($p = 0,005$). The serum hs-CRP levels in asthma subjects are not influenced by age, gender, duration of disease, history of asthma in relatives, history of atopy, and steroid use.

Conclusion : The serum hs-CRP level significantly are higher in uncontrolled asthma than controlled asthma.

Key Words: Asthma bronchiale, asthma control, hs-CRP, systemic Inflammation

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya yang dilimpahkan, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ketua Konsorsium Ilmu Kesehatan di Jakarta, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar;
2. Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi, SpBO, FICS; Rektor Universitas Hasanuddin, serta Prof. Dr. Ir. Mursalim dan Prof. Dr. dr. A. Razak Thaha, MSc, SpGK; Direktur dan mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG (K) dan Prof. Dr. dr. Syamsu, SpPD, KAI; Koordinator dan mantan Koordinator PPDS-I Fakultas

Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

5. Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH dan Prof. dr. A. Rifai Amiruddin, SpPD, K-GEH (Alm.), Ketua dan mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat-nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
6. Dr. dr. A. Makbul Aman, SpPD, K-EMD dan Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, SpPD, K-HOM; Ketua dan mantan Ketua Program Studi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan staf pengajar di Bagian Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Bimbingan beliau, sehingga saya diberi kesempatan menimba ilmu dan pengalaman di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
8. Dr. Harun Iskandar, SpP, SpPD, K-P; selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaan dalam membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, serta senantiasa memberikan perhatian

dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.

9. Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, SpPD, K-HOM; selaku penasehat akademis saya, Dr. Faridin HP, SpPD, K-R; selaku sekretaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS; dan Dr. dr. Haerani Rasyid, MS, SpPD, K-GH; selaku sekretaris program studi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS, atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
10. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
11. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit di mana saya telah mengikuti pendidikan, yaitu RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP UNHAS, RSUD Labuang Baji, RS Akademis Jaury, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RSUD Tumbulilato Kab. Bone Bolango, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
12. Para pegawai Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS, Paramedis, dan Pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
13. Seluruh teman sejawat peserta program PPDS-I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
14. Para partisipan dengan penuh kesadaran, keikhlasan untuk mengikuti penelitian ini.

15. Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya Ayahanda H. Muhammad Said Dg. Paramma dan Ibunda Hj. Halwiah serta kedua mertua saya H. Azikin dan Hj. Hasnah yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya, agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat.

16. Kepada saudara-saudara saya Dr. Muh. Yasin, MP dan Dahliah, S.PD, ipar dan keluarga lainnya atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

17. Akhirnya kepada isteri tercinta Muliati, S.si, Apt dan anak-anak penyejuk dan pencerah hati kami Muh. Rifqi Hafiz dan Muh. Fahri yang sangat saya cintai dan sayangi, atas segala pengertian, pengorbanan, kesabaran, dukungan serta kasih sayang yang luar biasa selama saya mengikuti pendidikan hingga penyelesaian karya akhir ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, petunjuk, dan hidayah-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 14 Agustus 2013

Penulis

Umar Said

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR.....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Asma Bronkial.....	5
B. Kontrol Asma.....	6
C. <i>High-Sensitivity C-Reactive Protein</i>	7
D. Inflamasi pada Penderita Asma.....	9
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	13
A. Kerangka Teori.....	13
B. Kerangka Konsep.....	14
C. Variabel Penelitian.....	14
D. Hipotesis Penelitian.....	14
BAB IV. METODE PENELITIAN.....	15
A. Rancangan Penelitian.....	15
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	15
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	15
D. Besar Sampel Penelitian.....	15
E. Metode Pengumpulan Sampel Penelitian.....	16
F. Teknik Pengambilan Sampel.....	16
G. Definisi Operasional dan Definisi Obyektif.....	17
H. Persetujuan Etika Penelitian dan Tindakan Medik.....	19
I. Analisis Data.....	19
J. Alur Penelitian.....	20

BAB V. HASIL PENELITIAN.....	21
BAB VI. PEMBAHASAN.....	26
BAB VI. RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN.....	30
DAFTAR PUSTAKA.....	31
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

TABEL

Tabel 1. Karakteristik variabel penelitian.....	21
Tabel 2. Perbandingan rerata hs-CRP menurut derajat kontrol asma	21
Tabel 3. Sebaran kadar hs-CRP menurut derajat kontrol asma.....	22
Tabel 4. Hubungan berbagai faktor pada subyek asma dengan kadar hs-CRP.....	22
Tabel 5. Sebaran kadar hs-CRP menurut obesitas dan derajat kontrol asma.....	25
Tabel 6. Sebaran kadar hs-CRP menurut derajat kontrol asma dan obesitas.....	25

GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme seluler pada inflamasi jalan napas.....	5
Gambar 2. Mekanisme potensial IL-6 pada kelainan paru.....	6
Gambar 3. Mekanisme yang mendasari gejala klinis asma.....	10
Gambar 4. Perbandingan kadar hs-CRP menurut derajat kontrol asma.....	22
Gambar 5. Perbandingan sebaran kadar hs-CRP menurut derajat kontrol asma.....	23

DAFTAR SINGKATAN

Th1	: <i>T-helper 1</i>
Th2	: <i>T-helper 2</i>
hs-CRP	: <i>high sensitive c-reactive protein</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-α</i>
SAA	: <i>serum Amyloid A</i>
Ca	: <i>Complemen 3</i>
GINA	: <i>The Global Initiative for Asthma</i>
GOAL	: <i>The Gaining optimal asthma control</i>
ACT	: <i>Asthma control test</i>
APP	: <i>Acute Phase Protein</i>
VEP1	: <i>Volume ekspirasi paksa detik pertama</i>
GDP	: <i>Glukosa darah puasa</i>
GDS	: <i>Glukosa darah sewaktu</i>
ROC	: <i>The Receiver operating characteristic</i>
MCP1	: <i>Metacarpophalangeal digiti 1</i>
PIP	: <i>Proximal interfalangs</i>
MTP	: <i>Metatarsal phalangs</i>
JNC VII	: <i>The Joint national committee VII</i>
ACR	: <i>American college of rheumatology</i>
EULAR	: <i>European league against rheumatism collaborative initiative</i>

BAB I PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Asma merupakan sepuluh besar penyebab tertinggi angka morbiditas dan mortalitas di Indonesia. Hal tersebut tergambar dari data survei kesehatan di berbagai provinsi di Indonesia. Pada survei kesehatan rumah tangga 1986 menunjukkan asma menduduki urutan ke 5 dari 10 penyebab tingginya angka morbiditas bersama-sama dengan bronkitis kronis dan emfisema.¹ Di Indonesia prevalensi asma berkisar 5-7%.²

Asma memiliki gambaran karakteristik berupa hambatan aliran udara yang disebabkan oleh perubahan pada jalan napas, yang mencakup inflamasi saluran napas, bronkokonstriksi, edema jalan napas, hiperesponsif, dan remodeling saluran napas.³ Patogenesis asma melibatkan berbagai sel seperti eosinofil, neutrofil, makrofag dan T-lymphosit. Sitokin yang dihasilkan sel tersebut dan mediator lainnya memiliki peran dalam patogenesis kejadian asma.² Ketidakseimbangan antara limfosit *T helper 1* (Th1) dan *T helper 2* (Th2), khususnya penurunan aktivitas Th1 dan peningkatan aktivitas limfosit Th2 memiliki peranan terjadinya inflamasi kronik pada asma.⁴ Inflamasi memiliki peran sentral pada patogenesis asma.³

Beberapa tahun terakhir paradigma penanganan asma mulai berubah dari penanganan serangan akut menuju kontrol asma. Tahun 2006, panduan *The Global Initiative for Asthma* (GINA) memberikan penekanan tentang pentingnya evaluasi kontrol asma dibanding dengan beratnya derajat asma dan menjadikan bagian dari petunjuk penatalaksanaan asma. Klasifikasi dari beratnya asma merupakan pengukuran statis yang digunakan pada awal pengobatan dan kurang bermanfaat sebagai petunjuk pengobatan selanjutnya.⁵

Banyak studi menunjukkan pentingnya penilaian derajat kontrol asma dibandingkan derajat keparahan asma sebagai modalitas pengobatan untuk asma untuk mencapai kualitas hidup, menilai resiko

eksaserbasi yang digunakan dalam kehidupan sehari-hari.⁶ Pada penelitian *The Gaining Optimal Asthma Control (GOAL)* mendapatkan sekitar 90% pasien yang mencapai *well-controlled* atau *totally controlled asthma* selama fase 1 penelitian, akan mendapatkan *well-controlled* selama satu tahun penelitian dan mendapatkan kejadian eksaserbasi yang jarang (0,4%).⁷ Sehingga derajat kontrol asma merupakan prediktor *outcome* yang baik bagi penderita asma yang penting secara klinis dan sosial.⁶

Inflamasi merupakan petanda patologis dari proses penyakit yang merupakan parameter baik dan langsung untuk menilai adekuasi pengobatan serta kontrol asma. Penilaian inflamasi dengan modalitas invasif seperti biopsi bronkial dan *bronchoalveolar lavage* jarang digunakan dan terbatas pada penelitian.⁸ Pada asma tidak hanya terjadi inflamasi lokal, tetapi juga terjadi inflamasi sistemik, sehingga diyakini terdapat hubungan antara beratnya inflamasi dengan kadar *high sensitif-C Reaktif Protein (hs-CRP)*.⁹

Salah satu marker terbaik untuk menilai proses inflamasi yaitu CRP (*C Reaktif Protein*). Monitoring dari level CRP merupakan alat diagnostik yang baik dan sering digunakan untuk penilaian suatu inflamasi awal, monitoring inflamasi, dan fase akut penyakit.¹⁰ Selama respon fase akut, terjadi peningkatan yang cepat dari produksi CRP sebanyak 10.000 kali, yang beredar di sirkulasi.¹¹ Standar pemeriksaan CRP kurang sensitif untuk membedakan derajat suatu inflamasi. Pemeriksaan generasi terbaru lebih sensitif karena dapat mendeteksi kadar CRP dengan kadar 100 kali lebih rendah dari pemeriksaan sebelumnya dan pemeriksaan merujuk pada hs-CRP.¹² Penggunaan hs-CRP dapat menilai adanya inflamasi derajat rendah pada beberapa penyakit, seperti penyakit kardiovaskuler dan diabetes melitus.¹³

Beberapa studi melaporkan bahwa pengukuran serum hs-CRP bermanfaat untuk mendeteksi adanya inflamasi sistemik pada asma. Shaaban dkk¹⁴ dalam studi populasi menunjukkan peningkatan serum CRP dihubungkan dengan penurunan fungsi paru. Hal ini, sesuai

hipotesis bahwa inflamasi sistemik derajat rendah dihubungkan dengan gangguan respirasi.

Penelitian lain yang dilakukan Olafsdottir dkk¹⁵ menunjukkan bahwa peningkatan kadar hs-CRP serum dihubungkan dengan gangguan respirasi pada pasien asma. Penelitian tersebut mendapatkan bahwa peningkatan kadar hs-CRP serum dihubungkan dengan derajat obstruksi jalan napas, status kontrol asma dan inflamasi jalan napas.

Studi lain yang meneliti hubungan kadar CRP dengan gangguan respirasi dan hiperresponsif bronkus. Kony dkk⁹ menunjukkan hubungan peningkatan kadar CRP serum dengan peningkatan frekuensi hiperresponsif jalan napas dan penurunan vital ekspirasi paksa detik pertama (VEP1) dan menunjukkan bahwa inflamasi sistemik dapat dihubungkan dengan gangguan respirasi dan hiperresponsif bronkus.

Ketiga studi tersebut mendapatkan hubungan peningkatan hs-CRP dengan gangguan respirasi, seperti mengi, serangan akut asma setelah bergiat, dan batuk malam hari.^{9,14,15}

Beberapa penelitian mendapatkan hubungan kadar hs-CRP dengan asma serta menghubungkan kadar hs-CRP dengan derajat keparahan asma. Killic dkk¹⁶ dalam studinya menunjukkan bahwa hs-CRP dihubungkan dengan derajat keparahan dan *asthma control test* (ACT) sehingga hs-CRP merupakan marker sensitif potensial untuk menilai derajat keparahan dan kontrol asma. Penelitian tersebut, tidak mendapatkan hubungan kadar hs-CRP dengan gangguan respirasi.

Adanya perbedaan pada hasil penelitian-penelitian tersebut dan belum adanya penelitian hubungan kontrol asma dengan kadar hs-CRP pada subyek asma di Indonesia maka penelitian ini dilakukan.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka diajukan rumusan masalah sebagai berikut:

Apakah ada hubungan antara kontrol asma dengan kadar hs-CRP?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan umum :

Mengetahui hubungan kontrol asma dengan kadar hs-CRP serum.

2. Tujuan khusus :

- a. Membandingkan rerata kadar hs-CRP antara subyek asma tidak terkontrol dan asma terkontrol.
- b. Membandingkan nilai sebaran kadar hs-CRP antara asma tidak terkontrol dan asma terkontrol.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian ini akan memberikan data kadar hs-CRP pada asma terkontrol dan asma tidak terkontrol.
2. Mengetahui manfaat kadar hs-CRP serum sebagai marker monitoring kontrol asma.

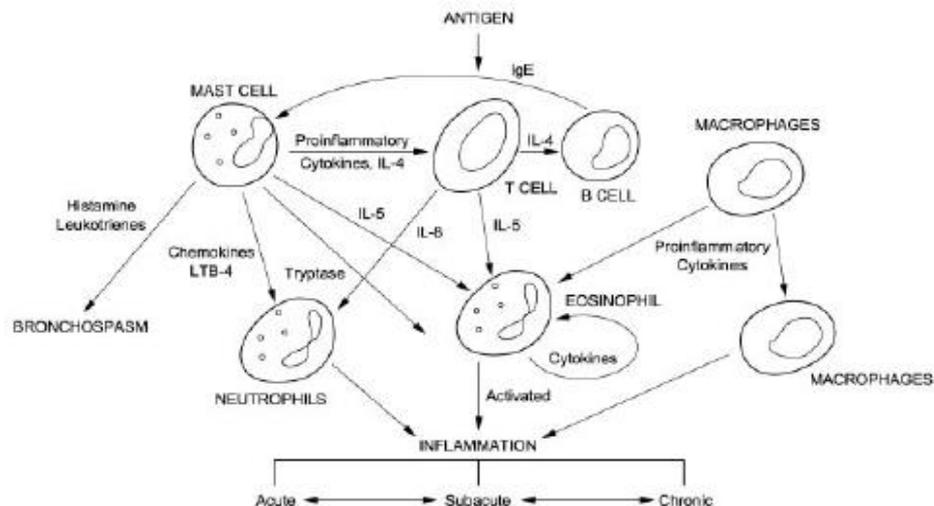
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. ASMA BRONKIAL

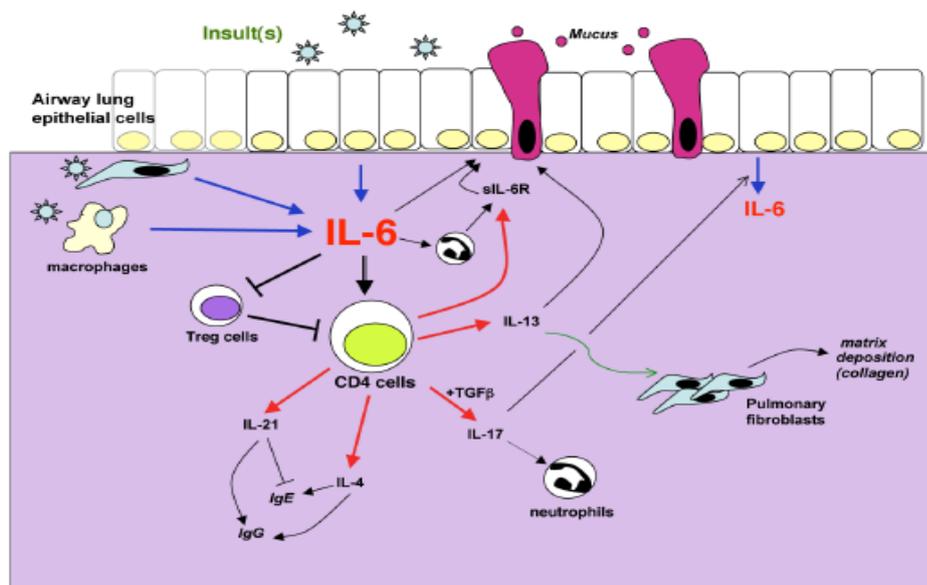
Asma adalah gangguan inflamasi kronik jalan napas yang melibatkan sel dan elemen selular yang dihubungkan dengan hipersensitif saluran napas yang ditandai dengan mengi, sesak napas, dada terasa berat, batuk pada malam hari atau menjelang pagi hari dengan obstruksi jalan napas yang dapat reversibel secara spontan atau dengan pengobatan.^{1,2}

Inflamasi memiliki peran sentral pada patogenesis asma.³ Proses inflamasi jalan napas pada asma melibatkan interaksi berbagai sel dan mediator.¹⁷ Sitokin yang dihasilkan oleh limfosit Th2 seperti IL-4, IL-5, dan IL-13 terlibat dalam proses yang memicu terjadinya inflamasi pada asma alergi. Ketidakseimbangan antara limfosit Th1 dan Th2, khususnya penurunan aktivitas Th1 dan peningkatan aktivitas limfosit Th2 memiliki peranan terjadinya inflamasi kronik pada asma. Sitokin proinflamasi berinteraksi dengan Th2 limfosit, sel mast, neutrofil, dan eosinofil. Eosinofil dan sel mast memiliki peran penting dalam patogenesis asma. Sel lain yang memproduksi sitokin proinflamasi leukotrin yang dapat menyebabkan bronkokonstriksi (gambar 1). Pada asma juga terjadi remodeling yang dihubungkan dengan perubahan komponen struktur dari epitelium.⁴



Gambar 1. Mekanisme selular pada inflamasi jalan napas.³

Interleukin-6 (IL-6) merupakan suatu glikoprotein berukuran kecil 21 kDa diproduksi dari sel sistem imun *innate*, seperti makrofag, sel dendrit, sel mast, dan neutrofil, sel B serta sebagian kecil oleh CD4 efektor sel Th. Interleukin-6 juga disekresikan oleh non lekosit seperti sel endotelial, fibroblast, astrosit, sel epitel dan sel maligna. Interleukin-6 dapat meningkat berbagai penyakit inflamasi, termasuk pada asma dan terlibat bersama dengan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan IL-1 β . Beberapa studi juga memperlihatkan peningkatan IL-6 pada jalan napas sebagai faktor independen terjadinya inflamasi.¹⁸



Gambar 2. Mekanisme potensial IL-6 pada kelainan paru.¹⁸

B. KONTROL ASMA

The Global Initiative for asthma memberikan panduan tentang pentingnya evaluasi kontrol asma dibandingkan derajat keparahan dalam penatalaksanaan asma. Panduan dari GINA menunjukkan klasifikasi kontrol asma lebih merefleksikan secara langsung efektivitas intervensi pengobatan dan lebih bermanfaat secara klinik. Tujuan penatalaksanaan asma adalah mencapai kontrol asma dan mereduksi perburukan pada pasien ke depan, dengan biaya minimal dan efek samping.⁵

Derajat keparahan asma merujuk pada intensitas pengobatan yang diperlukan untuk mencapai kontrol pada pasien asma. Asma

kontrol merujuk pada berkurang atau menghilangnya manifestasi klinis setelah diobati. Terdapat 2 (dua) penilaian komponen yakni kontrol secara klinis (gejala, penggunaan reliever dan fungsi paru) dan risiko perburukan (eksaserbasi dan penurunan yang cepat pada fungsi paru).¹⁹

Fakta tentang derajat kontrol asma sering kali overestimasi baik oleh pasien maupun dokternya yang menunjukkan bahwa panduan penatalaksanaan asma sendiri tidak cukup untuk menjamin penilaian kontrol asma. Nathan dkk²⁰ dalam studinya mengembangkan ACT, suatu kuisisioner singkat penilaian kontrol asma yang didasarkan pada pasien. Studi ini mendapatkan *cut point* 19 menunjukkan area yang paling tinggi di bawah kurva ROC (*The Receiver Operating Characteristic*).

Asthma Control Test sama dengan alat yang dikembangkan sebelumnya untuk menilai kontrol asma, seperti *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) dan *Asthma Therapy Assessment Questionnaire* (ATAQ) yang berisikan pertanyaan tentang gejala malam hari, penggunaan pengobatan darurat. Kelebihan ACT adalah penilaian yang lebih sederhana, dimana tidak memerlukan pengukuran VEP₁ dan lebih bermakna serta lebih mudah untuk metode skoring.²⁰

C. HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN

C-Reactive Protein adalah suatu reaktan fase akut yang utamanya diproduksi di hati sebagai respon terhadap sitokin IL-6. *C-Reactive protein* juga diproduksi oleh monosit dan limfosit.¹¹ *C-Reactive Protein* merupakan petanda terbaik untuk menilai proses inflamasi dan merupakan marker karakteristik utama proses inflamasi. Monitoring kadar CRP merupakan alat diagnostik dan sangat bermanfaat untuk menilai inflamasi awal.¹⁰ Pemantauan dari kadar CRP merupakan alat diagnostik yang baik dan sering digunakan untuk penilaian suatu inflamasi awal, monitoring inflamasi, dan fase akut penyakit.¹⁰

Pada pemeriksaan metode rutin pada protein plasma, konsentrasi CRP < 10 mg/L tidak terukur secara tepat, sehingga pada populasi sehat

dianggap sebagai batas atas. Pada keadaan infeksi akut, iskemia, atau inflamasi akut, CRP akan meningkat sebagai respon fase akut.²¹ Pemeriksaan standar CRP kurang sensitif untuk membedakan tingkat inflamasi, sehingga penggunaan klinik untuk evaluasi menggunakan CRP sangat terbatas.¹²

Pemeriksaan generasi terbaru lebih sensitif sebab dapat mendeteksi level CRP dengan kadar 100 kali lebih rendah dari pemeriksaan sebelumnya, pemeriksaan tersebut merujuk pada hs-CRP. Pemeriksaan ultrasensitif tersebut dapat mengukur kadar hs-CRP 0,007 mg/L.¹³ Sehingga memungkinkan penggunaan hs-CRP pada kondisi inflamasi derajat rendah.¹²

Mekanisme aktivasi dari sintesis CRP tidak sepenuhnya diketahui. Stimulator utama proses sintesis CRP adalah sitokin IL-1, IL-6 dan TNF- α yang telah diketahui memiliki peranan dalam patogenesis asma.²² TNF- α , IL-1 β , dan INF- γ merupakan suatu mediator inflamasi sama seperti prostaglandin dan leukotrin. Mediator tersebut menginduksi produksi platelet-activating factors dan IL-6. Setelah stimulasi dari sitokin proinflamasi, sel kuffer di hati memproduksi IL-6. Interleukin-6 merupakan mediator utama sekresi hepatosit *acute phase protein* (APP), dimana IL-6 menginduksi keseluruhan spektrum APP sedangkan IL-1 dan TNF- α hanya menginduksi sebagian dari sintesis APP.²³

Selama respon fase akut, terdapat peningkatan yang cepat produksi dari CRP (10.000 kali), sehingga jumlahnya meningkat yang dilepaskan dalam sirkulasi. CRP berperan sebagai *scavenger* protein dan memainkan peran penting pada opsonisasi, fagosit dan sitotoksik mediated sel. CRP dapat juga bekerja sebagai agen poten proinflamasi dan menyebabkan aktivasi kaskade komplemen dimana secara langsung terikat pada komplemen fragmen C1q.¹¹ Interaksi biologis pada kaskade komplemen menyebabkan keterlibatan C3a (komplemen 3a), suatu proinflamasi dari proses proteolitik C3. Komplemen 3a terlibat pada gambaran eksasebasi pada asma dan C3a dapat menstimulasi

pelepasan histamin dan leukotrien dari basofil dan sel mast. Komplemen 3a menunjukkan keterlibatan dalam patogenesis asma.²⁴

Pada manusia, CRP memiliki berbagai fungsi penting, tetapi beberapa fungsinya belum diketahui. Peran utama biologis CRP yaitu kemampuan proses eliminasi bakteri melalui komplemen dan aktivasi sel fagosit.¹¹

Sintesis serta sekresi CRP akan meningkat bila terdapat proses inflamasi dan keganasan. Pada individu sehat, konsentrasi rerata CRP 0,8 mg/ml, 3,0 mg/ml persentil 90, dan 10 mg/ml persentil 99. Pada keadaan stimulus fase akut, nilainya meningkat dari 50 µg/l menjadi lebih dari 500 mg/l, peningkatan lebih dari 10.000 kali.¹¹

Pada penelitian kohort prospektif, nilai CRP ≤ 10 mg/L yang disebut inflamasi derajat rendah dikelompokkan ke dalam tiga kelompok berdasarkan risiko kardiovaskular yaitu kadar < 1 mg/L (risiko rendah), 1-3 (risiko sedang) dan ≥ 3 mg/L- ≥ 10 mg/L (risiko tinggi). Data penelitian terbaru kadar hs-CRP yang digunakan sebagai prediktor kejadian kardiovaskuler, disebutkan kadar $< 0,5$ mg/L tidak pernah menyebabkan penyakit vaskular, sedangkan konsentrasi > 10 mg/L disebut inflamasi derajat tinggi dihubungkan dengan kelompok pasien risiko yang sangat tinggi.²⁵

Beberapa penelitian prospektif skala besar mendapatkan hs-CRP merupakan prediktor independen yang kuat untuk kejadian infark miokard, stroke, penyakit arteri perifer dan kematian mendadak pada individu sehat dan pada sindrom koroner.²⁶

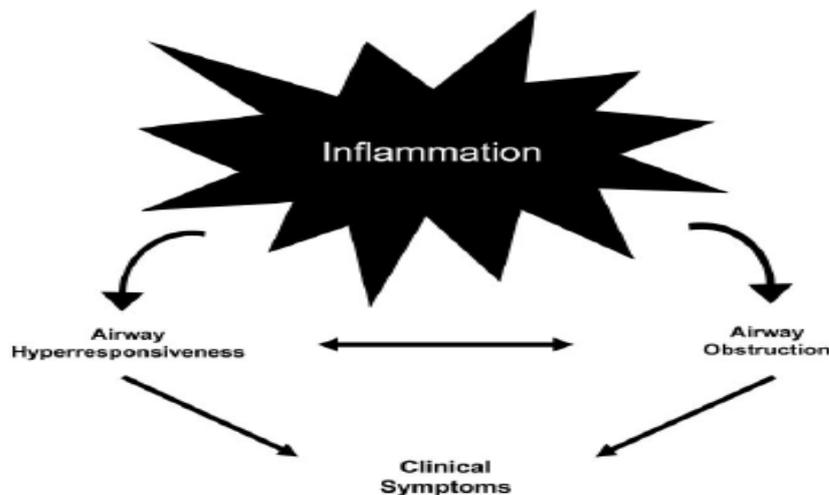
D. INFLAMASI PADA PENDERITA ASMA

Inflamasi merupakan respon tubuh dari kerusakan dan infeksi. Kadar CRP meningkat tajam selama proses inflamasi. Beberapa kondisi yang menyebabkan inflamasi, selain faktor lingkungan, seperti diet, paparan toksin, organism, polutan, dan inhalan. Predisposisi genetik dapat meningkatkan inflamasi seperti reumatoid arthritis. Perokok sigaret,

infeksi, hipertensi, lipoprotein dan hiperglikemik menstimuli dan aktivasi sel yang terlibat dalam proses inflamasi.²⁷

Inflamasi memegang peran asma, hanya inflamasi lokal juga terdapat inflamasi sistemik. Asma memiliki karakteristik inflamasi saluran napas dengan melibatkan sitokin seperti IL-1, IL-6 dan faktor nuclear $\text{K}-\beta$, terlibat dalam regulasi CRP. Inflamasi sistemik merupakan bagian penting hubungan gangguan respirasi dan kejadian kardiovaskuler. Penurunan fungsi paru dapat dihubungkan dengan protein plasma yang terlibat pada inflamasi.⁹

Hiperresponsif saluran napas sudah diketahui berhubungan dengan fungsi respirasi, namun terdapat data yang terbatas menghubungkan hiperresponsif jalan napas dengan inflamasi sistemik yang menghubungkan kadar CRP dan hiperresponsif saluran napas.⁹



Gambar 3. Mekanisme yang mendasari gejala klinis asma.²⁸

Kony dkk⁹ menunjukkan hubungan peningkatan kadar CRP serum dengan tingginya frekuensi hiperresponsif saluran napas dan penurunan VEP1. Penelitian ini mendapatkan hubungan inflamasi sistemik dengan gangguan respirasi.

Olafsdottir dkk¹⁵ menunjukkan bahwa peningkatan kadar hs-CRP serum dihubungkan dengan gejala respirasi pada pasien asma. Penelitian tersebut menemukan bahwa peningkatan kadar hs-CRP serum dihubungkan dengan derajat obstruksi saluran napas. Hasil penelitian tersebut mendapatkan hubungan kadar hs-CRP serum dengan

derajat kontrol asma dan inflamasi saluran napas. Penelitian ini juga mendukung teori bahwa pada asma tidak hanya terdapat inflamasi lokal, tetapi juga terjadi proses inflamasi sistemik.

Beberapa tahun terakhir, terdapat beberapa studi tentang marker inflamasi sistemik pada subyek asma. Buyukozturk dkk²⁹ meneliti tiga protein fase akut, CRP, SAA (serum Amyloid A) dan fibrinogen pada pasien rinitis alergi dan asma. Rerata kadar CRP dan fibrinogen pada kelompok asma dan rinitis tidak bermakna dibanding dengan kelompok kontrol. Kadar SAA menunjukkan lebih tinggi secara bermakna dibanding dengan kelompok kontrol.

Takemura dkk³⁰ dalam studinya mendapatkan pasien dengan asma tanpa menggunakan steroid, kadar serum hs-CRP meningkat dibanding individu sehat sebagai kontrol dan memiliki hubungan terbalik dengan fungsi paru serta berkorelasi positif dengan jumlah sputum eosinofil. Hasil penelitian yang sama didapatkan pada penelitian yang dilakukan Halvani dkk.³¹

Zietkowsi dkk³¹ mendapatkan kadar hs-CRP baik dengan cara *exhaled breath condensate* (EBC) maupun pemeriksaan serum memperlihatkan hubungan bermakna, yaitu kadar hs-CRP lebih tinggi pada asma tidak stabil dibandingkan dengan asma stabil.

Sahoo dkk³² menunjukkan hasil penelitian tentang adanya inflamasi derajat rendah pada penderita asma di samping keberadaan inflamasi lokal pada penderita asma non atopik. Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa hs-CRP dapat digunakan sebagai marker utama untuk menilai inflamasi jalan napas pada pasien asma non atopik dan hs-CRP lebih mudah diukur, dibanding dengan marker ekshalasi.

Razi dkk³⁴ dalam studinya mendapatkan pasien asma akut, tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara hs-CRP dan tes fungsi paru, total serum IgE, atau hitung jenis darah perifer. Data tersebut mendukung berbagai hasil penelitian sebelumnya tentang inflamasi sistemik dan hubungannya dengan inflamasi jalan napas. Pengukuran serum C-reactive protein dengan menggunakan *high sensitivity*

bermanfaat sebagai alat diagnostik untuk deteksi dan monitoring inflamasi pada penderita asma.

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan kadar hs-CRP dan asma serta derajat keparahan asma. Satu penelitian yang membandingkan antara asma tidak terkontrol dan asma kontrol dengan merujuk pada nilai kadar hs-CRP pada asma kronik. Kilic dkk¹⁶ dalam penelitiannya menunjukkan bahwa kadar hs-CRP serum dihubungkan dengan derajat keparahan dan ACT serta membuktikan bahwa hs-CRP merupakan marker sensitif potensial untuk menilai derajat keparahan dan kontrol asma.

Shimoda dkk³⁵ mendapatkan kadar hs-CRP serum pada subyek asma secara bermakna berhubungan dengan usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, lama sakit ($p=0,001$, $p=0,02$, $p=0,004$, $p=0,02$)