

**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 Pekarya 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.

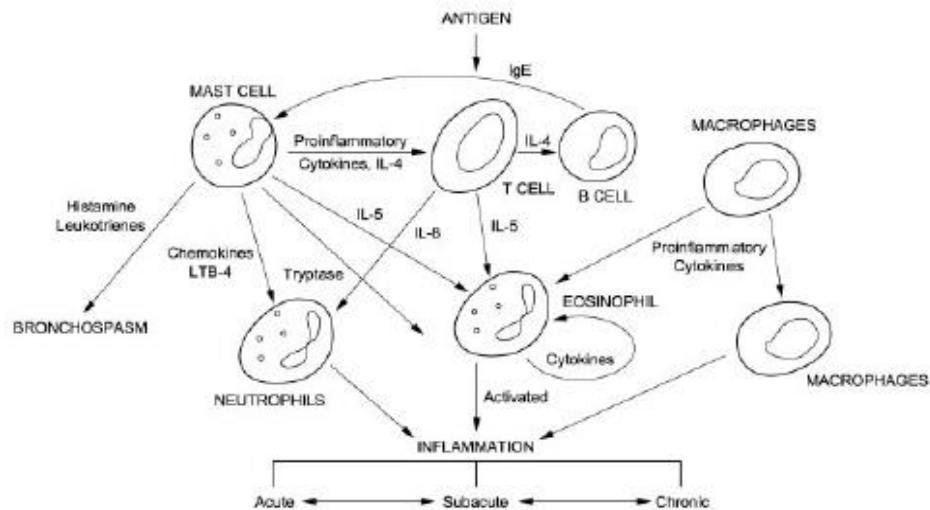
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. ASMA BRONKIAL

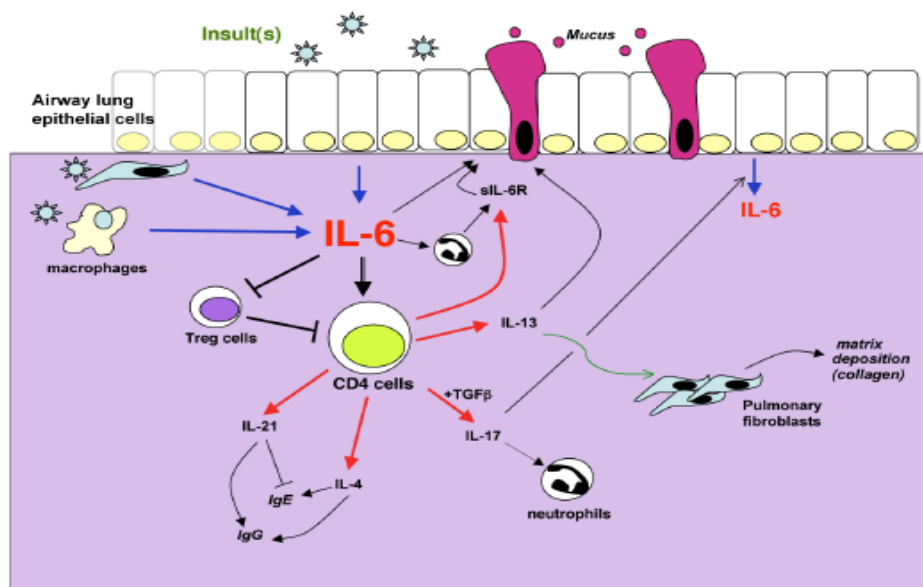
Asma adalah gangguan inflamasi kronik jalan napas yang melibatkan sel dan elemen selular yang dihubungkan dengan hiperresponsif saluran napas yang ditandai dengan mengi, sesak napas, dada terasa berat, batuk pada malam hari atau menjelang pagi hari dengan obstruksi jalan napas yang dapat reversibel secara 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

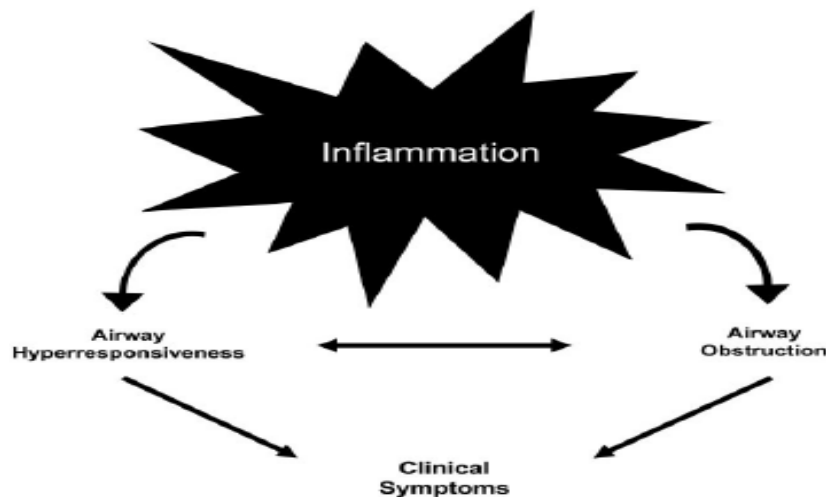
D. INFLAMASI PADA PENDERITA ASMA

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*

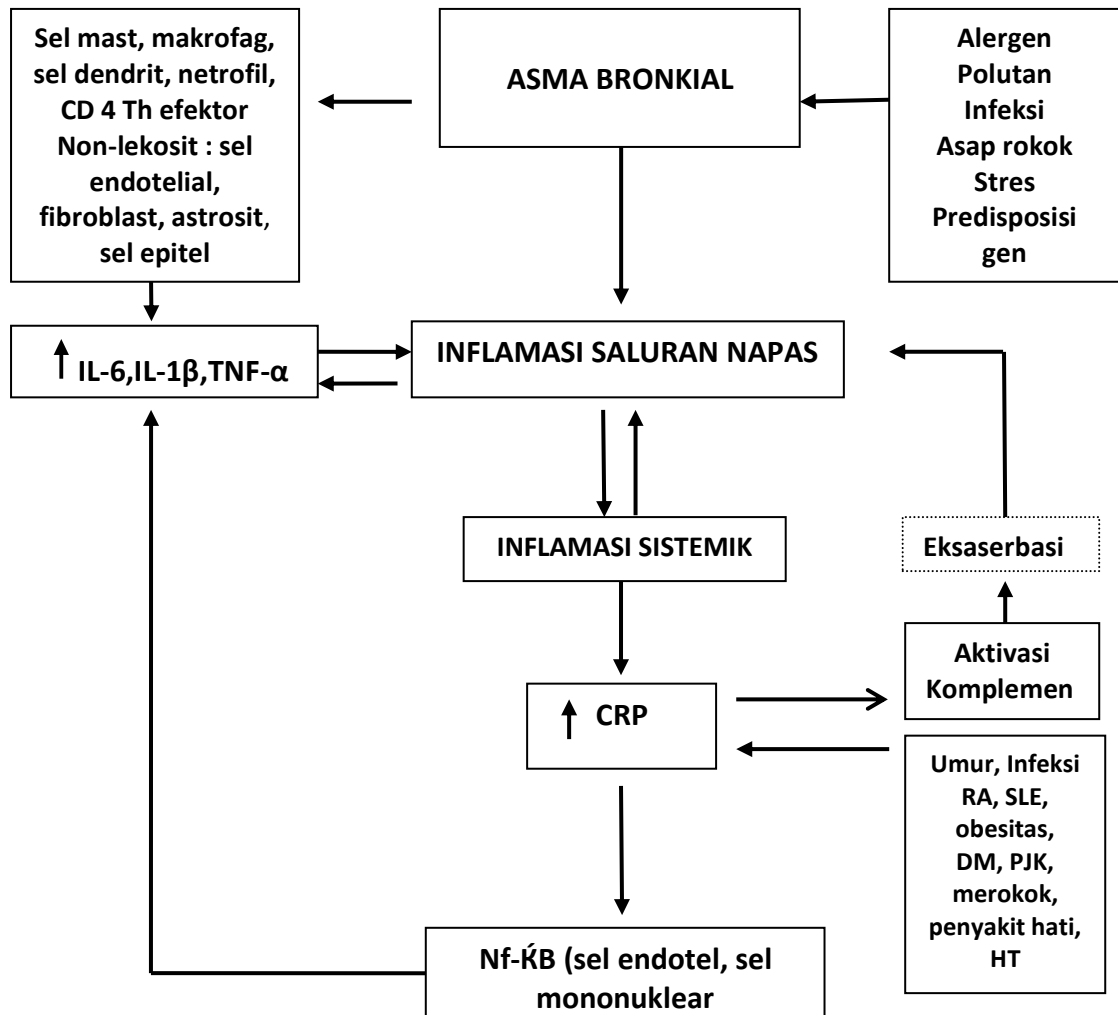
bermanfaat sebagai alat diagnostik untuk deteksi dan monitoring inflamasi pada penderita asma.

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.

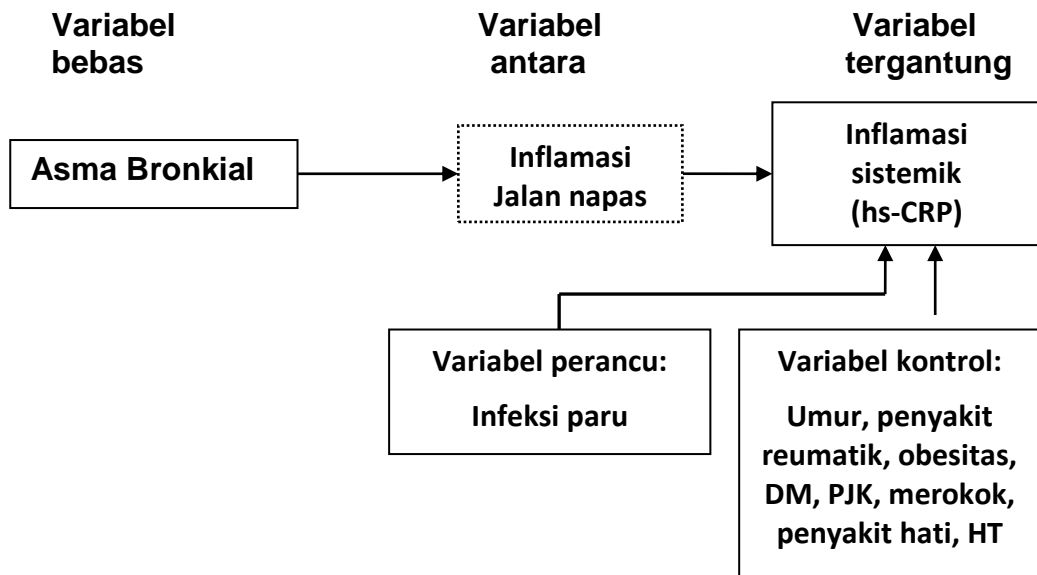
Shimoda dkk³⁵ mendapatkan kadar hs-CRP serum pada subyek asma secara bermakna berhubungan dengan usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, lama sakit ($p=0,001$, $p=0,02$, $p=0,004$, $p=0,02$)

BAB III
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN
HIPOTESIS PENELITIAN

A. KERANGKA TEORI



B. KERANGKA KONSEP



C. VARIABEL PENELITIAN

- Variabel bebas : asma terkontrol dan asma tidak terkontrol
- Variabel antara : inflamasi jalan napas,
- Variabel tergantung : Inflamasi sistemik (hs-CRP)
- Variabel perancu : Infeksi paru
- Variabel kontrol : umur, penyakit reumatik, obesitas, DM, PJK, merokok, penyakit hati, HT

D. HIPOTESIS PENELITIAN

Kadar hs-CRP serum pada subyek asma tidak terkontrol lebih tinggi dibanding asma terkontrol.

BAB IV

METODE PENELITIAN

A. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan potong lintang (*cross sectional*)

B. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN

Penelitian dilakukan di RS. Wahidin Sudirohusodo, RS. Pendidikan UNHAS dan RS Labuang Baji Makassar mulai Juni 2013 sampai tercapai sampel yang diinginkan.

C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Populasi : Semua pasien asma bronkial yang melakukan pemeriksaan di dalam RS Dr.Wahidin Sudirohusodo,RS Pendidikan UNHAS, dan RS. Labuang Baji Makassar.

Sampel : Populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi :

- a. Berusia 18 tahun sampai 55 tahun
- b. Subyek asma
- c. Tidak dalam keadaan asma eksaserbasi, tidak menderita penyakit reumatik, obesitas, DM, PJK, penyakit hati, dan Hipertensi
- d. Tidak merokok
- e. Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani surat persetujuan

D. BESAR SAMPEL

Estimasi jumlah sampel penelitian dihitung berdasarkan rumus :

$$N = \frac{N.Z^2.P.Q}{d^2(N-1) + Z^2.P.Q}$$

Keterangan :

n = perkiraan besar sampel

N = perkiraan polpulasi asma

Z = nilai standar untuk 0,05 =1,96

P = perkiraan prevalensi asma (7%)

$Q = 1 - P = 0,9$

d = tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki =0,1

Dengan menggunakan rumus tersebut diperoleh sampel minimal 46 orang.

E. METODE PENGUMPULAN SAMPEL

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* sampai jumlah sampel yang diinginkan tercapai.

F. TEKNIK PENGAMBILAN SAMPEL

Sampel darah diambil sebanyak 10 ml. Diambil di daerah fossa cubiti. Sampel darah yang diambil selanjutnya dimasukkan dalam tabung plain, diamankan dalam suhu kamar kurang lebih 30-45 menit hingga darah membeku. Sentrifus ± 3000 RPM 15 menit. Segera pisahkan serum dan masukkan ke dalam 2 sampel cup khusus (yang berisi 5 ul BHT dan 5 ul indomethacin) @ 1,2 ml serum.

Beri identitas pada sampel cup : no.pasien, nama, tanggal pengambilan, jenis pemeriksaan : 1 sc 1,2 ml serum simpan pada 20°C di cabang (sebagai backup sampel) dan 1 sc 1,2 ml serum simpan sampel pada freezer 20°C, setelah itu 1 minggu sekali kirim sampel ke Prodia. Untuk pemeriksaan kadar hs-CRP dengan menggunakan teknik *Enzyme Immunoassay* (EIA, Oxford) dan hasil reaksi dibaca menggunakan alat elisa reader semiotomatik yang dinyatakan dalam satuan mg/L.

G. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBYEKTIF

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

Kriteria obyektif:

Asma terdiagnosis berdasarkan anamnesis adanya sesak dan batuk berulang disertai mengi serta adanya riwayat asma sebelumnya. Pada pemeriksaan fisis didapatkan *wheezing* dan diketahui uji bronkodilator positif.^{2,28}

2. Uji bronkodilator : pemeriksaan spirometri dilakukan sebelum dan sesudah pemberian bronkodilator hirup (*inhaler* atau *nebulizer*) golongan beta agonis.^{2,28}

Kriteria Obyektif:

Peningkatan VEP1 sebanyak 20%.^{2,28}

3. Eksaserbasi asma : episode progresif perburukan sesak napas, batuk, mengi dan dada terasa berat atau kombinasi dari gejala tersebut pada penderita asma.³
4. Derajat kontrol asma : merujuk pada berkurang atau menghilangnya manifestasi klinis asma setelah diobati, sehingga mencapai asma kontrol.⁵

Kriteria obyektif:

Derajat kontrol asma dinilai menurut *Asthma Control Test*. Kisaran untuk menentukan derajat kontrol asma dengan ACT²⁰

- Asma tidak terkontrol : skor < 20
- Asma terkontrol : skor ≥ 20

5. hs-CRP : kadar hs-CRP dalam serum darah sampel yang diukur dengan teknik *Enzyme Immunoassay* (EIA, Oxford) dan hasil reaksi

dibaca menggunakan alat elisa reader semiotomatik yang dinyatakan dalam satuan mg/dL.

Kriteria obyektif: Kadar hs-CRP dikelompokkan menjadi 3 yakni:²⁵

- Rendah : kadar hs-CRp < 1 mg/dL
- Sedang : kadar hs-CRP 1-3 mg/dL
- Tinggi : kadar hs-CRP > 3 mg/dL

6. Diabetes melitus (DM) : peningkatan glukosa darah yang ditentukan dengan pemeriksaan glukosa puasa (GDP) atau glukosa darah sewaktu (GDS) disertai gejala khas diabetes melitus (poliuri, polifagi, polidipsi).³⁶

Kriteria obyektif : Diabetes melitus bila GDP \geq 126 mg/dL atau GDS > 200 mg/dL.³⁶

7. Arthritis reumatoid : penyakit autoimun yang ditandai oleh sinovitis erosif yang simetris dan pada beberapa kasus disertai keterlibatan jaringan ekstraartikular.³⁷

Kriteria obyektif: kriteria ACR/EULAR tahun 2010, memenuhi diagnosis arthritis reumatoid bila skor \geq 6 kriteria berikut ³⁸

8. Lupus eritematosus sistemik : penyakit kronik inflamatif autoimun yang belum diketahui etiologinya dengan manifestasi klinis beragam serta berbagai perjalanan klinis dan prognosisnya.³⁷

Kriteria obyektif: memenuhi kriteria ACR (revisi 1997) bila ditemukan 4 dari 11 kriteria.

9. Hipertensi menurut JNC 7 disebut hipertensi bila tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik \geq 90 mmHg. hipertensi.⁴⁰

Kriteria obyektif:

Tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik \geq 90 mmHg atau sementara menggunakan anti hipertensi.⁴⁰

10. Obesitas : kelebihan berat badan yang ditentukan dengan menghitung indeks massa tubuh (IMT) menurut rumus :⁴¹

Kriteria obyektif:

Kriteria untuk indeks massa tubuh (IMT) untuk orang Asia dipakai batasan yaitu normal : normal 18,5-22,9 kg/m², berat badan lebih (overweight) 23,0-24,9 kg/m² obes I : IMT 25-29,9 kg/m² dan obese II ≥ 30 kg/m².⁴¹

11. Usia : sesuai yang tertulis pada kartu identitas subyek

12. Penyakit hati : abnormalitas biokimiawi dari hati⁴²

13. Merokok : Aktifitas subyek yang berhubungan dengan perilaku merokok. Dinilai berdasarkan indeks brikman yaitu perkalian jumlah rata-rata batang rokok yang dihisap sehari dikalikan lama merokok dalam tahun.⁴³

Kriteria obyektif :

Indeks Brinkman: ⁴³

- Ringan : 0-200 batang /tahun
- Sedang : 200-600 batang/tahun
- Berat : > 600 batang/tahun

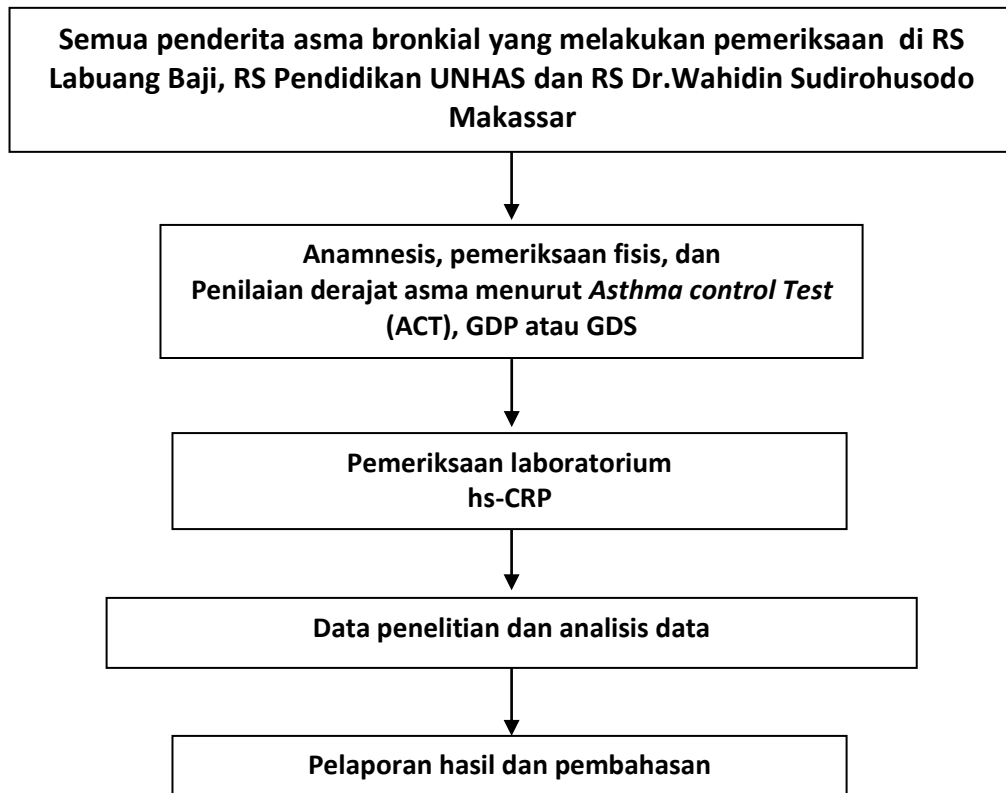
H. PERSETUJUAN ETIKA PENELITIAN DAN TINDAKAN MEDIK

Persetujuan tindakan medik diperoleh dengan terlebih dahulu menerangkan secara singkat latar belakang, tujuan dan manfaat penelitian, serta tindakan pengambilan darah yang akan dialami oleh subyek penelitian. Subyek yang mengikuti penelitian telah menandatangani *informed consent* yang telah disediakan.

I. ANALISIS DATA

Data yang diperoleh dianalisis melalui komputer dengan menggunakan program *Statistical Package for Social Science (SPSS)* dengan uji t, *Chi Square test*, *Fisher Exact test*. Hasil yang diperoleh akan ditampilkan dalam bentuk narasi yang dilengkapi dengan tabel dan gambar.

J. ALUR PENELITIAN



BAB V HASIL PENELITIAN

A. DESKRIPSI VARIABEL PENELITIAN

Selama periode penelitian Juni-Juli 2013 didapatkan 48 subyek dengan sebaran umur, obesitas dan hs-CRP.

Tabel 1. Sebaran Umur, Obesitas dan hs-CRP

Variabel	n	%
Umur		
<35 tahun	27	56,3
≥35 tahun	21	43,8
Obesitas		
Obes	20	41,7
Non-Obes	28	58,3
hs-CRP		
Tinggi	16	33,3
Rendah/sedang	32	66,7

Keterangan: hs-CRP= *high sensitive C- reactive protein*, n = jumlah

Tabel 1 menunjukkan bahwa dari 48 subyek yang diteliti sebagian besar berumur <35 tahun (35 tahun adalah nilai rerata) yaitu 27 orang (56,3%), sebagian besar non- obes yaitu 28 orang (58,3%) dan berdasarkan kadar hs-CRP sebagian besar termasuk hs-CRP sedang/rendah yaitu 32 orang (66,7%)

B. PERBANDINGAN KADAR HS-CRP MENURUT DERAJAT KONTROL ASMA

Tabel 2 menunjukkan rerata kadar hs-CRP lebih tinggi secara bermakna pada subyek asma yang tidak terkontrol dibandingkan asma terkontrol (4,24 vs 0,92: $p < 0,001$)

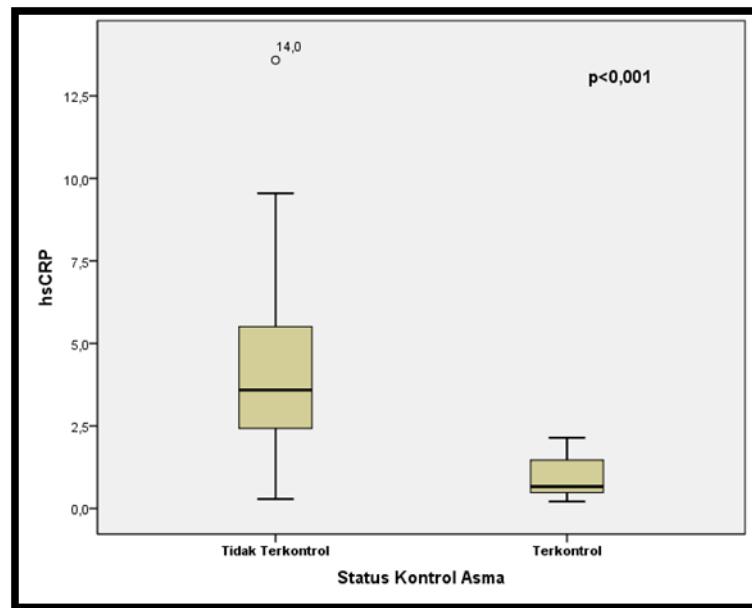
Tabel 2. Perbandingan rerata kadar hs-CRP menurut derajat kontrol asma

Derajat kontrol asma	hs-CRP		Simpang baku	p
	n	rerata		
Tidak terkontrol	27	4,23	3,11	0,000
Terkontrol	21	0,92	0,61	

Independent t test

Keterangan : hs-CR= *high sensitive C-reactive protein*, n= jumlah, p=probabilitas

Pada gambar 4 menunjukkan bahwa kadar bahwa hs-CRP lebih tinggi pada subyek asma tidak terkontrol dibandingkan asma terkontrol.



Gambar 4. Perbandingan kadar hs-CRP menurut derajat kontrol asma

C. PERBANDINGAN SEBARAN KADAR HS-CRP MENURUT DERAJAT KONTROL ASMA

Tabel 3 menunjukkan subyek asma tidak terkontrol, secara bermakna lebih banyak mempunyai kadar hs-CRP tinggi dibanding dengan subyek asma terkontrol yaitu 59,3% ($p < 0,001$). Pada asma terkontrol kadar hs-CRP rendah/sedang lebih banyak dibanding asma tidak terkontrol ($p = 0,000$).

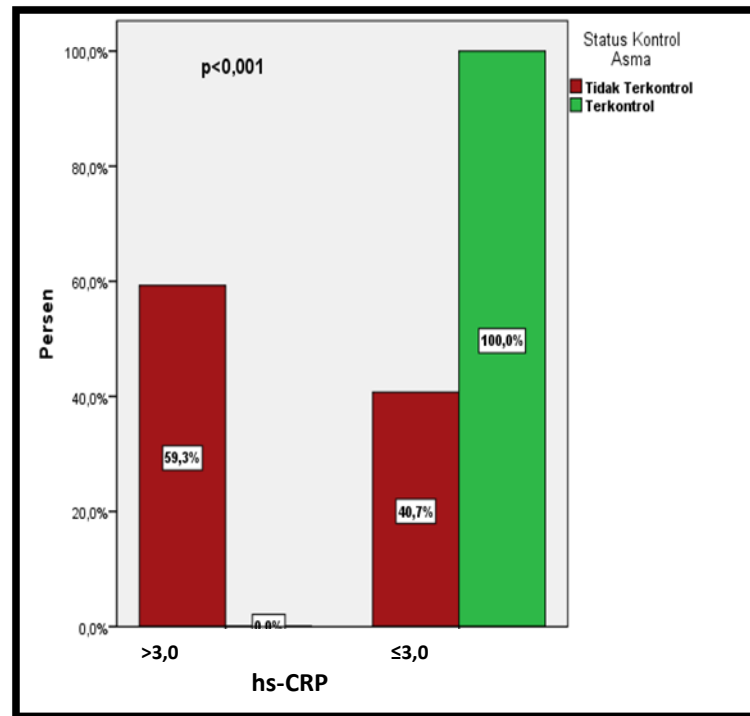
Tabel 3. Sebaran kadar hs-CRP menurut derajat kontrol asma

Derajat kontrol asma	hs-CRP				p
	Tinggi		Rendah/sedang		
	n	%	n	%	
Tidak terkontrol	16	59,3%	11	40,7%	
Terkontrol	0	0,0%	21	100,0%	0,000
Total	16	33,3%	32	66,7%	

Chi Square test

Keterangan : hs-CR= *high sensitive C-reactive protein*, n= jumlah, p=probabilitas

Gambar 5 menunjukkan perbandingan sebaran kadar hs-CRP serum antara subyek asma tidak terkontrol dengan subyek asma terkontrol.



Gambar 5. Perbandingan sebaran kadar hs-CRP menurut derajat kontrol asma

D. HUBUNGAN BERBAGAI FAKTOR PADA SUBYEK ASMA DENGAN KADAR HS-CRP

Kadar hs-CRP kemungkinan dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti umur, jenis kelamin, lama sakit, riwayat keluarga asma, penggunaan obat steroid, dan obesitas selanjutnya dilakukan analisis lebih lanjut faktor tersebut. Tabel 4 menunjukkan kadar hs-CRP tinggi tidak dipengaruhi oleh faktor umur, jenis kelamin, lama sakit, riwayat keluarga asma, penggunaan obat steroid. Kadar hs-CRP pada subyek asma yang obes sebaran kadar hs-CRP tinggi lebih banyak dibanding yang tidak obes (55,0% vs 17,9%: $p < 0,05$).

Tabel 4. Hubungan berbagai faktor pada subyek asma dengan kadar hs-CRP

Variabel		hs-CRP				p
		Tinggi		Rendah/sedang		
		n	%	n	%	
Umur	<35	9	33,3%	18	66,7%	1,000
	≥35	7	33,3%	14	66,7%	
Jenis kelamin	Laki-laki	5	35,7%	9	64,3%	0,822
	Perempuan	11	32,4%	23	67,6%	
Lama sakit	> 5 tahun	15	36,6%	26	63,4%	0,358
	≤ 5 tahun	1	14,3%	6	85,7%	
Riwayat keluarga asma	Ada	11	28,2%	28	71,8%	0,117
	Tidak ada	5	55,6%	4	44,4%	
Obat steroid	Ada	3	23,1%	10	76,9%	0,358
	Tidak	13	37,1%	22	62,9%	
Obesitas	Obes	11	55,0%	9	45,0%	0,007
	Non-obes	5	17,9%	23	82,1%	

Chi Square test

Keterangan : hs-CR= *high sensitive C-reactive protein*, n= jumlah, p=probabilitas

Oleh karena obesitas mempunyai hubungan bermakna dengan kadar hs-CRP, maka hasil analisis sebelumnya yang menunjukkan adanya hubungan bermakna antara derajat kontrol asma dengan kadar hs-CRP dan perlu mengontrol faktor obesitas dalam analisis stratifikasi.

E. HUBUNGAN KONTROL ASMA DAN OBESITAS TERHADAP KADAR hs-CRP

Tabel 5 menunjukkan pada subyek obes dengan asma tidak terkontrol dibanding kan obes asma terkontrol, mempunyai kadar hs-CRP tinggi secara bermakna (68,8% vs 0%, p=0,026). Demikian pula pada subyek non-obes dengan asma tidak terkontrol dibandingkan non-obes asma terkontrol, mempunyai kadar hs-CRP tinggi secara bermakna (45,5% vs 0%,p=0,005).

Tabel 5. Sebaran Kadar hs-CRP menurut obesitas dan derajat kontrol asma

Obesitas	Derajat kontrol asma	hs-CRP				p
		Tinggi		Rendah/sedang		
		N	%	n	%	
Obes	Tidak terkontrol	11	68,8%	5	31,3%	0,026
	Terkontrol	0	0,0%	4	100,0%	
	Total	11	55,0%	9	45,0%	
Non-Obes	Tidak terkontrol	5	45,5%	6	54,5%	0,005
	Terkontrol	0	0,0%	17	100,0%	
	Total	5	17,9%	23	82,1%	

Fisher Exact test

Keterangan : hs-CR= *high sensitive C-reactive protein*, n= jumlah, p=probabilitas

Analisis lebih lanjut untuk membandingkan sebaran hs-CRP pada subyek asma tidak terkontrol terlihat kecenderungan kadar hs-CRP tinggi lebih banyak pada obes dibanding non obes (68,8% vs 45,5%), tetapi secara statistik tidak bermakna ($p > 0,208$). Semua subyek asma terkontrol obes maupun non-obes mempunyai kadar hs-CRP rendah tampak pada tabel 6.

Tabel 6. Sebaran Kadar hs-CRP menurut derajat kontrol asma dan obesitas

Derajat kontrol asma	Obesitas	hs-CRP				p
		Tinggi		Rendah/sedang		
		n	%	n	%	
Tidak terkontrol	Obes	11	68,8%	5	31,3%	0,208
	Non-Obes	5	45,5%	6	54,5%	
	Total	16	59,3%	11	40,7%	
Terkontrol	Obes	0	0,0%	4	100,0%	
	Non-Obes	0	0,0%	17	100,0%	
	Total	0	0,0%	59,3%	100,0%	

Fisher Exact test

Keterangan : hs-CR= *high sensitive C-reactive protein*, n= jumlah, p=probabilitas

BAB VI

PEMBAHASAN

Pada asma, inflamasi saluran napas sudah diketahui memegang peranan penting. Selain inflamasi saluran napas, inflamasi sistemik juga terjadi dalam patogenesis asma.^{9,16} Berbagai sel dan mediator menginduksi inflamasi sistemik.⁴⁴ Peningkatan protein fase akut, seperti fibrinogen dan SAA dihubungkan dengan inflamasi sistemik pada asma.^{29,45} Inflamasi sistemik merupakan bagian penting yang dihubungkan gangguan respirasi dan kejadian kardiovaskular.⁹ Kony dkk⁹ menunjukkan hubungan peningkatan kadar CRP serum dengan tingginya frekuensi hiperresponsif saluran napas dan penurunan VEP1 sehingga penelitian ini mendapatkan hubungan inflamasi sistemik dengan gangguan respirasi.

Inflamasi merupakan petanda patologis dari proses penyakit yang merupakan parameter baik dan langsung untuk menilai adekuasi pengobatan dan kontrol asma.⁸ *The Global Initiative for asthma* memberikan panduan tentang pentingnya evaluasi kontrol asma dan klasifikasi kontrol asma lebih merefleksikan secara langsung efektivitas intervensi pengobatan dan lebih bermanfaat secara klinik.⁵ Beberapa laporan menunjukkan pengukuran kadar hs-CRP serum bermanfaat untuk menilai adanya inflamasi sistemik pada asma.^{15,29,32}

Hubungan antara kadar hs-CRP dan tingkat keparahan asma telah terbukti pada dua studi sebelumnya. Qian dkk⁴⁶ mendapatkan hubungan bermakna hs-CRP pasien asma berat. Kilic dkk¹⁶ mendapatkan peningkatan bermakna hs-CRP pada asma sedang dibanding asma ringan ($p=0,04$).

Penelitian ini secara potong-lintang untuk melihat hubungan antara derajat kontrol asma dengan kadar hs-CRP sebagai marker inflamasi derajat rendah.

Penelitian ini dilakukan pada 48 subyek yang terdiri dari asma terkontrol 27 subyek dan asma tidak terkontrol 21 subyek. Penelitian ini

mendapatkan hubungan bermakna antara derajat kontrol asma dengan kadar hs-CRP serum. Kontrol asma penelitian ini dievaluasi dengan pemeriksa ACT. Ada perbedaan yang bermakna antara kasus dengan asma yang tidak terkontrol (ACT < 20), dan kasus asma (ACT ≥ 20). Rerata kadar hs-CRP lebih tinggi secara bermakna pada subyek asma tidak terkontrol dibandingkan subyek asma terkontrol ($p < 0,001$).

Kilic¹⁶ meneliti 30 pasien yang diagnosis asma dan 30 subyek yang sehat dan dilakukan pemeriksaan ACT dan tes fungsi paru. Penelitian ini mendapatkan kadar hs-CRP lebih tinggi pada subyek asma dibanding kontrol ($p = 0,002$). Penelitian ini mendapatkan kadar hs-CRP pada kelompok asma tidak terkontrol (ACT < 20) lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok asma terkontrol (ACT ≥ 20). Kadar hs-CRP menunjukkan hubungan bermakna dengan ACT ($p = 0,00$, $r = -0,91$) dan tingkat keparahan asma ($p = 0,04$, $r = 0,38$) pada pasien asma. Penelitian ini menyimpulkan hs-CRP merupakan marker potensial bila dihubungkan dengan keparahan dan kontrol asma. Hasil penelitian juga mendapatkan peningkatan secara bermakna kadar hs-CRP serum pada kasus asma persisten sedang dibanding asma persisten ringan.

Zietkowsi dkk³² pada penelitian terhadap 62 pasien dengan asma allergik pada 3 kelompok yaitu 19 asma persisten ringan sampai sedang, 23 pasien asma tidak stabil, dan 15 subyek sehat sebagai kontrol. Penelitian ini mendapatkan kadar hs-CRP lebih tinggi secara bermakna baik dengan cara EBC maupun pemeriksaan serum pada pasien asma tidak stabil dibanding asma stabil.

Hasil penelitian yang didapatkan tidak menunjukkan hubungan bermakna kadar hs-CRP dengan umur, jenis kelamin dan lama sakit asma. Hal yang berbeda diperoleh pada penelitian yang dilakukan shimoda dkk³⁵ dimana kadar hs-CRP pada asma dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, dan lama sakit.

Penelitian ini tidak mendapatkan hubungan bermakna kadar hs-CRP menurut pemakaian obat steroid ($p > 0,05$), walaupun terlihat bahwa

subyek yang memakai obat steroid lebih sedikit yang mempunyai kadar hs-CRP risiko tinggi, yaitu 23,1% vs. 37,1%.

Takemura dkk³⁰ meneliti serum hs-CRP pada pasien steroid dan pada pasien asma yang tidak merokok dengan menggunakan steroid secara inhalasi. Kadar hs-CRP serum meningkat secara bermakna pasien yang tidak menggunakan steroid dibanding pasien kontrol, tetapi tidak meningkat pada pasien yang menggunakan steroid inhalasi.

Halvani dkk³¹ mendapatkan peningkatan bermakna hs-CRP pada asma yang menggunakan steroid inhalasi dengan kontrol ($p=0,016$) dan asma yang tidak menggunakan steroid dengan kontrol ($0,0001$). Penelitian ini mendapatkan hubungan peningkatan hs-CRP dengan jumlah eosinofil sputum dan darah pada asma tidak menggunakan steroid dibanding asma menggunakan inhalasi steroid dan kontrol walaupun secara statistik tidak bermakna ($p=0,072$, $p=0,437$). Penelitian tersebut menunjukkan pada asma selain terdapat inflamasi lokal pada saluran napas juga terjadi inflamasi sistemik. Hal ini sesuai beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya.^{15,29,32}

Penelitian ini mendapatkan hubungan bermakna dengan kadar hs-CRP dengan obesitas ($p<0,01$). Subyek asma yang obes lebih banyak yang mempunyai kadar hs-CRP tinggi dibandingkan yang tidak obes, yaitu 55,0% vs. 17,9%. Oleh karena obesitas mempunyai hubungan bermakna dengan kadar hs-CRP, maka hasil analisis sebelumnya yang menunjukkan adanya hubungan bermakna antara derajat kontrol asma dengan kadar hs-CRP perlu mengontrol faktor obesitas dalam analisis stratifikasi. Analisa tersebut didapatkan kadar hs-CRP tinggi pada subyek asma tidak terkontrol yang obes ($p=0,020$) dan non-obes ($p=0,05$). Hal ini menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara derajat kontrol asma dengan kadar hs-CRP (tabel 5).

Amina dkk²⁴ dalam penelitiannya mendapatkan hubungan bermakna peningkatan hs-CRP dengan indeks massa tubuh ($p<0,0001$) dan mendapatkan pula bahwa hubungan bermakna peningkatan indeks massa tubuh ($p<0,01$) pada pasien asma dibanding kontrol.

Delgado dkk⁴⁷ menunjukkan bahwa pada obesitas terjadi peningkatan fungsi normal dari jaringan adiposit menyebabkan keadaan proinflamasi sistemik, dengan meningkatnya konsentrasi beberapa sitokin dan kemokin. Beberapa mediator yang disintesis dan dilepaskan oleh sel dari jaringan adiposit seperti IL-6, IL-10, *eotaxin*, TNF- α , TGF- β , CRP, leptin dan adiponektin.

Penelitian ini mendapatkan hubungan antara kontrol asma dan kadar hs-CRP. Sebaran kadar hs-CRP tinggi didapatkan secara bermakna pada subyek asma tidak terkontrol. Sehingga hs-CRP dapat digunakan untuk membantu mengevaluasi kemajuan kontrol asma dan dihubungkan dengan risiko penyakit kardiovaskuler.

Sabatine dkk⁴⁸ melakukan penelitian dengan mengukur kadar hs-CRP terhadap subyek penyakit jantung koroner stabil dan mendapatkan peningkatan hs-CRP 1-3 mg/L secara bermakna meningkatkan risiko kematian kardiovaskuler, infark miokard atau strok 1,39 kali (95% CI: 1,06-1,81, $p=0,016$); hs-CRP > 3 mg/L meningkat risiko 1,52 (95% CI: 1,15-2,02, $p=0,003$). Peningkatan hs-CRP juga sebagai prediktor terjadinya gagal jantung ($p=0,001$) dan kejadian diabetes ($p=0,001$).

Keterbatasan pada penelitian kami, kemungkinan adanya infeksi paru seperti tuberkulosis paru dan pneumonia yang dapat mempengaruhi kadar hs-CRP pada subyek asma yang diteliti tidak dilakukan pemeriksaan radiologis.

BAB VI

RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN

A. RINGKASAN

1. Rerata kadar hs-CRP lebih tinggi secara bermakna pada subyek asma tidak terkontrol dibanding asma terkontrol.
2. Kadar hs-CRP tinggi lebih banyak ditemukan pada asma tidak terkontrol
3. Asma tidak terkontrol dan obesitas merupakan faktor independen dan bersama mempengaruhi kadar hs-CRP serum.

B. KESIMPULAN

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

C. SARAN

- Perlunya pemeriksaan hs-CRP pada penderita asma sebagai salah satu marker penunjang untuk menentukan kontrol asma.
- Pada penderita asma perlu mengontrol obesitas.
- Perlunya penelitian lebih lanjut untuk menentukan kadar hs- CRP tinggi pada penderita asma tidak terkontrol berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mangunegoro H, Widjaja A, Sutoyo DK, dkk. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Asma di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2004;1-9.
2. Heru S, Sukamto. Asma Bronkial. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk (editor). Edisi IV. Jakarta :Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran universitas Indonesia. 2006; 245-50.
3. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report II: Guidelines for diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. Available at www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm. Accessed at May 2013.
4. Hill VL, Wood PR. Asthma Epidemiology, Pathophysiology, and Initial Evaluation. *Pediatric in review*. 2012;30(9):331-5.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2007. Available at : <http://www.ginaasthma.org/>.
6. Pedersen S. From Asthma Severity to Control: a Shift in Clinical Practice. *Prim Care Respir J*. 2010;19(1):3-9.
7. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, et al. Stability of Asthma Control with Regular Treatment: an Analysis of the Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study. *Allergy*. 2008; 63(7):93-8.
8. Chhabra SK. Assessment of Control in Asthma: The New Focus in Management. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2008; 50:109-15.
9. Kony S, Zureik M, Driss F. Association of Bronchial Hyper Responsiveness and Lung Function with C-reactive Protein (CRP): a Population based Study. *Thorax*. 2004;59:892-6.
10. Tall AR. C-Reactive Protein Reassessed. *N Eng J Med*. 2004; 350 (14):1450-2.
11. Pepsy MB, Hirschfield GM. C-Reactive Protein: a Critical Update. *J Clin Invest*. 2003; 111:1805-12.
12. Aziz N, Fahey JL, Detels R, et al. Analytical Performance of a Highly Sensitive C-Reactive Protein-Based Immunoassay and the Effects of Laboratory Variables on Levels of Protein in Blood. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10:652-7.
13. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical Efficacy of an Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay. *Clin Chem*. 1999;45:2136-41.
14. Shaaban R, Kony S, Driss F, et al. Change in C-reactive Protein Levels and FEV1 Decline: a Longitudinal Population-based Study. *Respir Med*. 2006; 100(12):2112-20.
15. Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B, et al. R. 2005. C-Reactive Protein Levels are Increased in Nonallergic but not Allergic Asthma: a Multicentre Epidemiological Study. *Thorax*. 2006;60:451-4.
16. Killic H, Karalezli A, Hasanoglu HC, et al. The Relationship Between Hs-CRP And Asthma Control Test in Asthmatic Patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(6):362-367.
17. Vignola AM, Scichilone N, Bousquet J, et al. Aging and Asthma: Pathophysiological Mechanisms: Allergy Review Series VIII: Allergy-global Problem? *Allergy*, 2003;58:165-75.

18. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in Asthma and Other Inflammatory Pulmonary Disease. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1281-90.
19. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A New Perspective on Concepts of Asthma Severity and Control. *Eur Resp J.* 2008;32:545-54.
20. Nathan RA, Sorkness CA, Konsinski M, et al. Development of Asthma Control Test: A Survey for Assessing Asthma Control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59-65.
21. Wilkins J, Gallimore RJ, Moore EG, et al. Rapid Automated High Sensitivity Enzyme Immunoassay of C-Reactive Protein. *Clin Chem.* 1998;44(6):1358-61.
22. Baumann H, Gauldie J. The Acute Phase Response. *Immunol Today.* 1994;15:74-80.
23. Jain S, Gautam V, Nasseem S. Acute-Phase Proteins: As Diagnostic Tool. *J Pharm Bioallied Sci.* 2001;3(1):118-127.
24. Amina H, Abdul G, Abdul K, et al. Association between C Reactive Protein and Asthma. *Turkish Torax Dergisi.* 2010;11(3):098-104.
25. Cachoifeiro V, Maiana M, des las Heras, et al. Inflammation: a Link between Hypertension and Atherosclerosis. *Curr. Hypertens. Rev.* 2009;5:500-8.
26. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-Reactive Protein: Clinical Importance. *Curr Probl. Cardiol.* 2004;29:439-93.
27. Saljoughian M. The Role of C-Reactive protein. *US Pharm.* 2008;33(7):HS12-HS15.
28. Global Initiative for asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2010.1-20.
29. Buyukoztruk S, Gelincik AA, Genc S, et al. Acute Phase Reactans in Allergic Airway Disease. *Tohoku J. Exp.Med.* 2004;204:209-13.
30. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, et al. High Sensitivity C-reactive in Asthma. *Eur Respir J.* 2006;27:908-912.
31. Halvani A, Tahghighi F, Nodooshan HH. Evaluation of Correlation between Airway and Serum Inflammatory Markers in Asthmatic patients. *Lung India;* 2012;29:143-146.
32. Zietkowski Z, Tomasiak-Lozowska MM, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein in the Exhaled Breath Condensate and Serum in Stable and Unstable Asthma. *Respir Medic.* 2009;103:379-85.
33. Sahoo RC, Acharya PR, Noushad TH, et al. A Study of High-Sensitivity C-reactive Protein in Bronchial Asthma. *Indian J Chest Dis Allied sci.* 2009;5(4):213-6
34. Razi E, Ehteram, Akbari H, Chavoshi V, et al. Evaluation of high-Sensitivity C-Reactive Protein in Acute Asthma. *Tanaffos.* 2012;11(1):32-37.
35. Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, et al. The Fractional Exhaled Nitric Oxide and Serum High Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Cough Variant Asthma and Typical Bronchial Asthma. *Allergol Int.* 2013; 62(2):251-7.
36. Rudianto A, Lindarto D, Makbul A, dkk. Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Endokrinologi Indonesia. 2011; 7.
37. Nasution AR, Sumariyono. Introduksi Reumatologi dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk (editor). Edisi IV. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran universitas Indonesia. 2006.1073-77.
38. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatism.* 2010;62:2569-81.

39. Wachjudi RG, Dewi S, Hamijoyo L, dkk. *Diagnosis dan Terapi Penyakit Reumatik*. Cetakan I. Jakarta: Sagung Seto.2006; 12-68.
40. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289;2560-72.
41. Sugondo S. *Obesitas dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk (editor). Edisi IV. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran universitas Indonesia. 2006.1119-25.
42. Martin P, Friedman LS. Assessment of Liver Function and Diagnostic Studies. In *Handbook of Liver Disease*. Friedman LS, Keeffe EB 9editors). Second edition. Florida : Churchill Livingstone. 2004; 1-8.
43. Mangunegoro H, Amin M, Yunus F, dkk. *PPOK Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2004; 4.
44. Kadakal F, Aras G, Kanmaz D, et al. The Assessment of High Sensitivity C-Reactive Protein as a Systemic Marker in Moderate Asthma Patients and Changing Levels by Inhaled Corticosteroids. *JPMA*. 2013;63:893.
45. Jousilahti P, Salomaa V, Hakala K, et al. The Association of Sensitive Inflammation Markers with Bronchial Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:381-5.
46. Qian FH, Zhang Q, Zhou LF, Liu H, Huang M, Zhang XL, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein: a Predictive Marker in Severe Asthma. *Respirology*. 2008;13:664-9.
47. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):420-425.
48. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*.2007;115:1528-36.

NASKAH PENJELASAN PADA SUBYEK

Selamat Pagi, Pak/Bu... Perkenalkan saya dr. Umar Said yang akan melakukan penelitian dalam bentuk wawancara dan pemeriksaan terhadap Bapak/Ibu.

Penelitian ini dilakukan untuk menilai hubungan derajat kontrol asma dengan kadar hs-CRP serum. Latar belakang dilakukannya penelitian ini, yaitu Asma merupakan sepuluh besar penyebab tingginya angka kesakitan dan kematian di Indonesia. Banyak studi menunjukkan pentingnya penilaian tingkat kontrol asma dibandingkan tingkat keparahan asma yang dihubungkan dengan pengobatan untuk mencapai kualitas hidup, resiko kekambuhan akut serta bahaya dan gangguan kehidupan sehari-hari.

Partisipasi Bapak/Ibu dalam penelitian ini akan memberi keuntungan dalam hal memberikan data dan gambaran hubungan asma terkontrol dan asma tidak terkontrol dengan penanda biologis peradangan yaitu kadar hs-CRP. Dengan pengukuran kadar hs-CRP dapat digunakan menilai derajat kontrol asma, apakah asma Bapak/Ibu terkontrol atau tidak.

Dalam penelitian ini Bapak/Ibu akan diwawancara mengenai pola hidup sehari-hari dan riwayat penyakit selama ini serta daftar pertanyaan seputar penyakit asma Bapak/Ibu. Selanjutnya akan dilakukan pemeriksaan badan dan pengukuran tekanan darah, pemeriksaan darah yaitu gula darah puasa atau gula darah sewaktu dan penanda biologis peradangan.

Dalam penelitian ini tidak ada bahaya atau efek samping yang berbahaya yang dapat terjadi.

Data hasil wawancara dan pemeriksaan Bapak/Ibu akan **disimpan dan dijaga kerahasiaannya. Pada saat publikasi hasil penelitian identitas Bpk/Ibu tidak akan dicantumkan.**

Pemeriksaan laboratorium dilakukan di laboratorium klinik Prodia. Petugas Prodia akan melakukan pengambilan darah pada lengan Bapak / Ibu pada pembuluh darah di lipatan siku sebanyak kurang lebih 10 ml (sekitar 1 sendok makan). Pengambilan darah ini akan menimbulkan sedikit rasa sakit sebagaimana bila disuntik atau digigit semut. Pengambilan darah dapat menyebabkan memar, namun dapat diatasi dengan dikompres.

Bapak/Ibu berhak untuk bertanya atau meminta penjelasan bila ada hal yang belum jelas. Disamping itu Bpk/Ibu diharapkan mengikuti penelitian ini dengan sukarela dan tanpa paksaan, berarti **Bapak/Ibu berhak menolak ikut serta dalam penelitian atau menjawab pertanyaan maupun mengundurkan diri dari penelitian ini kapan saja, dan tanpa kehilangan hak/kesempatan Bpk/Ibu untuk mendapatkan pelayanan dan pengobatan selanjutnya.**

Perlu Bpk/Ibu ketahui, semua biaya pemeriksaan dalam penelitian ini ditanggung oleh peneliti.

Demikian penjelasan saya, Bpk/Ibu silakan bertanya bila ada hal yang belum jelas kepada saya (dr.Umar Said) sebagai peneliti atau menghubungi saya lewat telpon (081342164050) Bila Bapak/Ibu sudah memahami semuanya dan mau ikut dalam penelitian, diharapkan dapat mengisi dan menandatangani surat pernyataan.

Peneliti,

dr. Umar Said

**FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN
SETELAH MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur:

Alamat :

Setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat apa yang akan dilakukan pada penelitian ini, menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela tanpa paksaan.

Saya mengerti bahwa dari semua hal yang dilakukan dokter pada saya pengambilan darah saya yang bisa menyebabkan masalah umum, namun saya percaya kemungkinan tersebut sangat kecil karena dilakukan secara bebas hama oleh petugas yang terlatih.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan. Juga saya berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti. Demikian juga biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan akibat penelitian ini, akan dibiayai oleh peneliti.

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Bila terjadi perbedaan pendapat dikemudian hari kami akan menyelesaikannya secara kekeluargaan.

	NAMA	TANDA TANGAN	TGL/BLN/THN
Klien
Saksi 1
Saksi 2

Penanggung jawab penelitian :
Nama : dr. Umar Said
Alamat : Jl. Daya Raya
(Komp.ICMI B-1 Makassar)
Telepon : 081342164050

Penanggung Jawab Medis :
Nama : dr.M.Harun Iskandar, Sp.PD,SpP(K)
Alamat : Komp. Crystal Regency B2/5
Telepon : 08124287602

Kriteria EULAR 2010 untuk diagnosis artritis gout :

A. Keterlibatan sendi

1 sendi besar	0
2-10 sendi besar	1
1-3 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan besar)	2
4-10 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan besar)	3
>10 sendi (paling sedikit 1 sendi kecil)	5

B. Serologi (paling sedikit 1 tes diperlukan untuk klasifikasi)

RF negative dan ACPA	0
RF positif rendah atau ACPA	2
RF positif tinggi atau ACPA	3

C. Fase akut reaktan (paling sedikit 1 tes diperlukan untuk klasifikasi)

CRP dan ASR normal	0
CRP dan ASR	1

D. Lama gejala

< 6 minggu	0
≥ 6 minggu	1

Kriteria ACR untuk SLE (revisi 1997) bila ditemukan 4 dari 11 kriteria berikut :

1. Ruam malar
2. Ruam diskoid
3. Fotosensitifitas
4. Ulkus pada mulut/hidung
5. Artritis non-erosif
6. Serositis
7. Gangguan ginjal : proteinuria \geq 500 mg/hari atau *cellular cysts*
8. Gangguan neurologi : kejang atau psikosis
9. Gangguan imunologi : Anti dsDNA, Anti-Sm, Antibodi antifosfolipid positif
10. Antibodi antinuklear positif (ANA).

