

BAB VI

PEMBAHASAN

Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan status asma dengan riwayat atopi dan derajat penyakit asma dengan riwayat atopi berdasarkan data rekam medis pasien asma di Poli Respirologi dan Alergi Imunologi SMF/ Lab. Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang pada Desember 2011 sampai dengan Desember 2014. Hasil dari penelitian ini secara proporsi menunjukkan bahwa pasien asma maupun bukan asma (rinitis alergika) mayoritas memiliki riwayat atopi positif yaitu sebanyak 210 (97,2%). Begitu juga dengan pasien asma dengan setiap penderajatannya yaitu asma episodik jarang, asma episodik sering, dan asma persisten menunjukkan bahwa ketiga derajat ini masih didominasi oleh sampel dengan riwayat atopi positif yaitu sebanyak 168 (98,2%).

Secara demografi, karakteristik subyek penelitian yang besar pada rentang usia 0-5 tahun (39%) dan 6-10 tahun (42%). Hasil ini tidak jauh berbeda dari penelitian yang dilakukan oleh Moncayo et al., 2014 yang menunjukkan bahwa proporsi usia 6-9 tahun mendominasi penelitiannya (38,7%). Dalam penelitian tersebut menggunakan tiga pembagian usia yaitu 6-9 (38,7%), 10-13 (35,0%), dan 14-16 (26,3%). Rata-rata usia dalam penelitian ini menunjukkan usia 7 tahun. (Pena et al., 2009) dalam penelitiannya juga mendapati usia 7 tahun yang paling banyak (49,3%). Sedangkan jenis kelamin laki-laki lebih dominan yaitu 112 (65%). Hasil ini sedikit berbeda dengan penelitian Moncayo et al., 2014 yang menunjukkan dominasi perempuan (51,9%). Namun dalam penelitian lain didapat bahwa jenis kelamin laki-laki dominan dalam penelitian asma yaitu 51,7% (Pena et al., 2009).

Anak dengan usia 6-7 tahun dianggap pada tahap kronologis akhir dari fenotip transisi mengi atau asma non-atopi dan mulainya asma atopi. Faktor risiko yang diamati dapat campuran predisposisi genetik dan paparan lingkungan (Pena et al., 2009). Hasil dimana proporsi jenis kelamin laki-laki lebih tinggi untuk menderita asma berbeda dari penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa prognosis asma pada laki-laki lebih baik daripada perempuan. Kecenderungan bergesernya rasio tersebut kearah perempuan bahwa ada kecenderungan prognosis yang lebih buruk dari usia postpubertal pada perempuan dibandingkan laki-laki. Perbedaan ini berhubungan dengan anatomi jalan nafas. Pada laki-laki, perkembangan otot dada dan peningkatan kapasitas paru pada periode puber lebih cepat daripada perempuan (Asterina et al., 2004). Tingginya kejadian alergi (asma) pada anak laki-laki pernah diteliti dan hal ini dikaitkan dengan kenaikan kadar IgE. laki-laki memiliki kadar IgE lebih tinggi daripada perempuan serta pada anak dengan atopi didapatkan kadar IgE > 0,09 U/L (Nency, 2005).

Hasil uji analisis hubungan status asma dengan riwayat atopi memiliki kekuatan hubungan 4 kali (OR=4) yang berarti pasien asma memiliki kemungkinan 4 kali untuk memiliki riwayat atopi positif dibandingkan pasien tidak asma. Namun sayangnya nilai probabilitasnya tidak menunjukkan kebermaknaan ($p=0,106$). Sehingga dapat ditarik pemikiran bahwa belum dapat disimpulkan riwayat atopi merupakan faktor risiko asma. Sedangkan kekuatan hubungan yang besar tersebut didapat secara kebetulan. Begitu juga dengan hubungan riwayat atopi dengan derajat penyakit asma yang menunjukkan kekuatan hubungan 11 kali (OR=10,88) yang berarti asma episodik jarang memiliki kemungkinan 11 kali memiliki riwayat atopi positif dibandingkan asma persisten. Tetapi nilai probabilitasnya tidak menunjukkan kebermaknaan ($p=0,940$). Oleh karena itu dapat ditarik pemikiran bahwa belum dapat disimpulkan riwayat atopi merupakan faktor risiko peningkatan derajat penyakit asma. Sedangkan

kekuatan hubungan yang besar tersebut didapat secara kebetulan. Hasil penelitian ini selaras dengan studi yang dilaporkan oleh Pratama et al., 2006, dalam penelitian tersebut dengan uji *Chi-Square* disampaikan bahwa nilai probabilitas yang didapatkan adalah sebesar 0,353 ($>0,05$) yang artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat atopi dengan klasifikasi asma.

Adanya atopi ayah, atopi ibu, atopi ayah atau ibu merupakan faktor yang bermakna untuk timbulnya asma ($p < 0,05$), tetapi adanya atopi pada kedua orang tua (ayah dan ibu) secara statistik tidak merupakan faktor yang bermakna terhadap kejadian asma ($p > 0,05$). Peran faktor atopi telah dibuktikan oleh banyak peneliti. Faktor atopi terdapat 80% pada anak yang menderita asma. Atopi yang muncul pada usia dini terutama dalam 3 tahun pertama kehidupan memiliki potensi untuk berkembang menjadi asma. Bila kedua orang tua menderita penyakit alergi (atopi), maka kemungkinan 60% anaknya akan menderita atopi pula. Bila hanya satu dari orang tua yang menderita atopi maka kemungkinannya 40% menderita atopi dan bila kedua orang tua tidak menderita atopi maka hanya 15% kemungkinan anaknya menderita atopi. Pengaruh genetik ibu lebih kuat terhadap kejadian asma dibanding genetik ayah. Risiko asma lebih besar pada anak dari ibu asma dibandingkan ayah yang menderita asma (Afdal et al., 2009). Tidak ada korelasi yang ditemukan antara prevalensi asma dan atopi ($p=0,761$). Namun justru terdapat korelasi antara prevalensi atopi pada asma dengan prevalensi atopi pada non-asma ($p=<0,001$) (Ronchetti et al., 2006).

Terdapat perbedaan karakteristik lingkungan populasi antara penelitian ini dengan penelitian yang lain. Besarnya pengaruh faktor lingkungan dapat dilihat dari hasil-hasil penelitian pada populasi dengan dasar genetik yang sama dan tinggal di lingkungan yang berbeda. Di antara negara-negara Eropa sendiri terdapat perbedaan prevalensi asma pediatrik yang nyata antara Eropa Barat

dan Eropa Timur. Hal tersebut tampak pada hasil penelitian yang dilaksanakan segera setelah runtuhnya rejim komunis di Eropa Timur. Di daerah Baltik di Eropa Utara, anak-anak Swedia memiliki prevalensi asma dan sensitisasi atopik yang lebih tinggi dibandingkan anak-anak Polandia dan Estonia. Penyakit alergi atopi lebih tinggi di Negara-negara barat (kaya dan tingkat industrialisasi tinggi), dibandingkan negara-negara berkembang (masyarakat rural/pedesaan) diteliti oleh Kabesch & Lauener pada tahun 2004. Sedangkan Von Mutius mengatakan bahwa perubahan kondisi lingkungan mempengaruhi prevalensi penyakit alergi di Jerman Timur, walaupun faktor genetik relatif tetap. Kim, dkk. Juga membuktikan bahwa prevalensi penyakit alergi atopi mengalami peningkatan pada daerah dengan tingkat urbanisasi yang tinggi di Mongolia, yaitu: 13,6% di daerah pedesaan, 25,3% di daerah perbatasan desa dengan kota, dan 31% di daerah perkotaan. Perbedaan faktor lingkungan dan interaksinya dengan faktor genetik orang tua akan menghasilkan perbedaan pada hasil-hasil penelitian yang dilakukan pada lokasi dan populasi yang berbeda (Afdal, 2009).

Peningkatan lebih awal dari prevalensi asma dan atopi yang terjadi sampai dekade terakhir sudah diketahui disertai beberapa faktor tapi khususnya perubahan lingkungan. *Hygiene Hypothesis* merupakan salah satu penjelasan yang sering digunakan untuk menjelaskan fakta ini. *Hygiene Hypothesis* mengindikasikan beberapa macam resistensi yang mana didapat melalui paparan awal terhadap mikroorganisme yang sesuai untuk maturasi sistem imun. Dengan tidak memiliki paparan ini dapat menyebabkan berkembangnya penyakit yang dimediasi oleh IgE seperti asma (Schuh, 2014). Namun sayangnya belum banyak penelitian yang membahas hubungan atopi dengan derajat penyakit asma. Hal ini dikarenakan beragamnya definisi operasional riwayat atopi yang digunakan dalam berbagai penelitian dan pedoman penegakkan derajat penyakit asma yang berbeda. Berdasarkan pengamatan dan studi literatur yang dilakukan

peneliti, lebih banyak penelitian yang menggunakan GINA maupun ACT untuk penegakkan derajat penyakit asmanya dibandingkan PNAA. PNAA sendiri merupakan pedoman yang disesuaikan dengan kondisi di Indonesia dan dibuat oleh UKK Pulmonologi IDAI (Supriyatno, 2005).

Nilai probabilitas (nilai p) ini menjadi dasar pembahasan peneliti untuk menjelaskan beberapa faktor yang mungkin memiliki pengaruh terhadap hasil penelitian. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara status asma dengan riwayat atopi dan derajat penyakit asma dengan riwayat atopi harus dijelaskan secara ilmiah sehingga hasil dari penelitian dapat dipertanggungjawabkan. Untuk memudahkan menjelaskannya faktor yang mungkin berpengaruh peneliti membagi menjadi faktor klinis dan teknis. Faktor klinis yang dimaksud meliputi penegakkan derajat penyakit asma, faktor terapi, konsep *clinically silent sensitisation*, parameter klinis penderajatan, dan penentuan Skin Prick Test (SPT) positif. Sedangkan faktor teknis meliputi, pemilihan kelompok tidak asma, teknik mengisi lembar periksa SPT, dan kelemahan data sekunder.

Penegakkan derajat penyakit asma yang belum seragam diduga menjadi faktor penyebab tidak signifikannya hasil analisis ini. Fakta di lapangan menunjukkan terdapat data yang menegakkan berdasar PNAA 2004 (Pedoman Nasional Asma Anak), dan ada sebagian berdasar GINA 2013 serta ada yang tidak menegakkan derajat penyakitnya (hanya derajat serangannya). Hal ini mempengaruhi data yang diukur sebagai konsekuensi dari data sekunder yang diambil. Berikutnya tentang faktor terapi. Peneliti tidak bisa mengendalikan bahwa faktor terapi dapat menjadi perancu pengukuran variable derajat penyakit asma. Peneliti tidak mengetahui apakah pasien dalam tahap *post-therapy* atau *in-therapy*. Hal ini dapat saja diduga karena derajat penyakit asma dapat dipengaruhi oleh terapi. Pasien yang mendapat terapi dengan baik bisa jadi asmanya menjadi terkontrol dan derajat asmanya turun.

Parameter klinis penderajatan asma berdasar PNAA meliputi frekuensi serangan, lama serangan, di antara serangan, tidur dan aktivitas, pemeriksaan fisik di luar serangan, obat pengendali (anti inflamasi), uji faal paru (di luar serangan), dan variabilitas faal paru (bila ada serangan). Namun pada rekam medis pengukur hanya menuliskan salah satu dari parameter klinis saja untuk menentukan derajat penyakit asma berdasar PNAA. Peneliti menyadari bahwa kelemahan penderajatan berdasar PNAA adalah tidak ada kriteria diagnosis untuk menentukan derajat asma berdasar PNAA. Misalnya berapa parameter klinis terpenuhi untuk dapat dikatakan positif derajatnya. Selain itu mayoritas tidak dilakukannya pemeriksaan penunjang fungsi faal paru yaitu spirometri dengan alasan bahwa studi tentang hubungan ACT (asthma control test) dengan spirometri menunjukkan hasil signifikan tetapi memiliki korelasi yang lemah. Begitu juga sensitivitas dan spesifitasnya yang tidak terlalu tinggi pada kisaran 70% menjadikannya kurang menjadi pilihan dalam penegakkan derajat penyakit asma (Ilyas et al., 2010). ACT berhubungan dengan beratnya kondisi asma yang dapat direfleksikan dengan derajat penyakit asma pada penelitian ini. Di sisi lain dalam PNAA juga disampaikan bahwa uji faal paru dan variabilitas paru dilakukan jika fasilitas tersedia (UKK Respirologi, 2013).

Dalam studi lain juga disampaikan bahwa berbagai pemeriksaan dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis asma, tetapi tidak semua pemeriksaan itu perlu dikerjakan, karena dengan beberapa pemeriksaan saja diagnosis sudah dapat ditegakkan (Surjanto dalam Hendriyanto, 2003). Hal ini bisa saja diduga sebagai penyebab kurang akuratnya pengukuran derajat penyakit asma. Dalam studi yang lain disampaikan bahwa keterbatasan dari studi tersebut karena tidak dilakukannya uji fungsi paru untuk diagnosis asma yang mana hal ini mungkin menyebabkan *overestimated* dari prevalensi penyakit ini (Schuh et al., 2014).

Metode interpretasi hasil SPT belum terstandardisasi dengan baik. Faktanya ada yang menentukan positif hanya dengan adanya eritema saja, indurasi ≤ 2 mm sudah dinyatakan positif, indurasi ≥ 3 mm dinyatakan positif, dan ≥ 5 mm. Berdasarkan European standards dan ASCIA (*Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy*) kriteria standar *Skin Prick Test* dikatakan positif jika indurasi memiliki diameter ≥ 3 mm dan untuk HDM, spesifisitasnya akan meningkat jika interpretasi positif ≥ 6 mm. Hal ini patut diduga karena mayoritas pengukur hanya menuliskan hasil positifnya tanpa menyertakan perincian berapa diameter indurasinya. Dalam definisi operasional peneliti menyampaikan bahwa hasil SPT dikatakan positif oleh pengukur (dokter) setelah melakukan standar pengukuran baku SPT dan peneliti membaca hasilnya pada rekam medis. Peneliti mengasumsikan bahwa pengukur telah melakukan prosedur baku pengukuran SPT dan interpretasinya. Peneliti juga menganggap bahwa pengukur merupakan tenaga terdidik dan terlatih untuk dapat dikatakan memiliki kompetensi melakukan SPT.

Dalam hal pengukuran SPT, terdapat konsep *clinically silent sensitization* yang menyatakan bahwa hasil uji menunjukkan positif tetapi secara klinis tidak menampilkan manifestasi klinis. Begitu juga karena teknik pengukuran SPT secara prinsip dimediasi oleh IgE, maka pada pasien yang tidak menunjukkan hasil positif belum tentu tidak alergi karena mungkin saja reaksi hipersensitifitasnya tidak diperantarai oleh IgE. Hal ini kemungkinan terdapat beberapa gen yang memengaruhi IgE total tetapi tidak memengaruhi IgE spesifik terhadap alergen, dari tes tusuk kulit dan sebaliknya (Santoso, 2013). Pengukuran SPT juga memiliki kemungkinan hasil positif atau negatif palsu. *False negative* dapat terjadi karena waktu ideal pengujian SPT setelah reaksi alergi sistemik tidak dipenuhi yaitu 4-6 minggu. Sedangkan *false positive* dapat terjadi karena alat terkontaminasi dengan gliserin, jarak antara dua skin prick test

kurang dari 2 cm, teknik cukit kulit yang salah hingga keluar darah, beberapa obat seperti *muscle relaxant* atau opioid, dan ekstrak seperti *sodium merthiolate* (Heinzerling et al, 2013).

Ada data yang menyampaikan bahwa terapi antagonis reseptor leukotrien mungkin menurunkan ukuran indurasi SPT pada anak atopi. Ini dapat mengaburkan pendekatakan hubungan keparahan dan SPT. SPT mungkin juga kurang informatif dibandingkan IgE serum total pada populasi karena mereka mewakili reaksi terhadap panel yang dipilih dari hanya beberapa alergen (Carroll et al., 2006). Asma nonatopik juga melalui jalur IgE namun alergennya tidak diketahui dan produksi IgE tampaknya terjadi secara lokal dibandingkan dengan yang menyeluruh seperti yang terjadi pada kelompok ekstrinsik atau atopik (Kormelink et al dalam Santoso, 2013). Terdapat beberapa pendapat pathogenesis respons asma. Alergi bukan merupakan satu-satunya komponen esensial pada respons asma. Kemungkinan terdapat mediator lain yang juga berperan yaitu peran kolinergik (parasimpatis) menyebabkan bronkokonstriksi. Bronkokonstriksi dapat muncul akibat stimulasi reseptor aferen iritan sehingga terjadi refleks vagal. Kemungkinan hal ini yang berperan pada asma nonatopik, yang tidak melalui jalur IgE (Leff dalam Santoso, 2013).

Positif palsu dilaporkan akhir-akhir ini dapat disebabkan oleh individu dengan infeksi RSV (*Respiratory Sinticial Virus*), kadar IgE total yang tinggi, dan *clinically silent sensitization/ clinical false positive*. SPT tidak dapat digunakan untuk mengukur status alergi untuk reaksi hipersensitifitas yang tidak diperantarai oleh IgE. Positif atau negatif palsu dapat terjadi dalam praktik klinis karena alasan teknis dan kesalahan operator (*human eror*) (ASCIA, 2013). Pada penelitian ini, didapatkan hasil bahwa mayoritas pasien asma memiliki alergi namun tidak semua pasien alergi memiliki kecenderungan asma. Hasil SPT, riwayat atopi pada orang tua, dan/ atau saudara kandung mengarahkan pada

pemikiran adanya predisposisi genetik. Namun disampaikan bahwa faktor genetik bukan satu-satunya faktor yang berpengaruh. Beberapa faktor lingkungan seperti paparan alergen, polutan, zat-zat infeksius dan masih banyak lagi lainnya, juga ikut menentukan timbulnya penyakit alergi melalui berbagai mekanisme (Ludfi, 2012).

Selain faktor di atas, diduga juga bahwa penyakit autoimun berpengaruh terhadap hasil sensitisasi alergen dimana terdapat IgG anti reseptor IgE (Baratawidjaja, 2010). Autoantibodi IgG berikatan terhadap kedua kondisi yaitu IgE yang terikat dengan FcεRI maupun yang bebas yang terdeteksi pada pasien asma atopi dan non-atopi. Sedangkan beberapa mampu mengaktifasi basofil yang tersensitisasi IgE, yang lain menghambat basofil yang diinduksi alergen, setidaknya sebagian menghambat ikatan IgE terhadap alergen spesifik. Penghambatan autoantibodi IgG anti IgE berkontribusi terhadap mekanisme pengaturan alami yang dapat berpengaruh terhadap keparahan dan kemunculan atau tidak adanya penyakit dengan mekanisme yang dimediasi oleh IgE meliputi asma dan rhinitis alergika serta hasil dari proses terapi seperti imunoterapi alergen dan terapi dengan IgG anti IgE eksogen (Chan et al., 2014).

Faktor teknis yang mungkin dapat menyebabkan nilai probabilitas (nilai p) tidak signifikan adalah definisi operasional dari riwayat atopi yang menyatakan bahwa riwayat atopi dikatakan positif jika salah satu dari pasien, orang tua, atau saudara kandung memiliki riwayat alergi. Sehingga, dengan kata lain data akan semakin mudah dan banyak tergolongkan menjadi atopi positif. Alasan peneliti tidak menggunakan banyaknya sumber faktor alergi adalah belum adanya referensi yang membaginya berdasar angka banyaknya. Peneliti mendapat saran dari pembimbing untuk membagi dengan atopi positif dan negatif berdasar riwayat alergi pada pasien, orang tua, dan/ atau saudara kandung. Peneliti

menganggap saran ini tepat karena pembimbing lebih logis dan etis dalam memberikan *clinical judgement* karena latar belakang pengalamannya.

Pemilihan kelompok pembanding (kelompok tidak asma) diduga juga memiliki pengaruh terhadap hasil analisis. Hal ini disebabkan kelompok tidak asma didapat dari pasien dengan rinitis alergika. Sedangkan rhinitis alergika memiliki kecenderungan alergi positif (Wistiani, 2011). Sehingga menyebabkan proporsi rhinitis alergika memiliki riwayat atopi positif cukup banyak. Hal ini secara statistik berpengaruh karena besar proporsi hanya berat satu sisi. Seharusnya pola yang diharapkan berbentuk diagonal untuk dapat membentuk hubungan positif atau negatif yang berarti berhubungan terbalik.

Teknik mengisi lembar periksa SPT yang kurang disiplin juga diduga menyumbang peran terkait dalam kelengkapan data. Informasi riwayat alergi pada orang tua baik ayah/ ibu, atau saudara kandung melalui metode anamnesis sebenarnya dapat ditemui dalam lembar periksa SPT. Hal ini juga dapat dikatakan sebagai konsekuensi menggunakan data sekunder. Data sekunder memiliki karakteristik yaitu ketidaktepatan data hasil pengukuran seperti yang sudah direncanakan oleh peneliti. Hal ini bisa saja tergolong bias *interview* dan *recall bias* karena peneliti tidak dapat memastikan ketepatan pengukuran sesuai prosedur baku dan kelemahan pasien mengingat gejala yang dialami saat ditanya oleh dokter sebagai pengukur. Namun peneliti tetap memilih data sekunder tersebut karena keterbatasan peneliti dalam hal waktu, biaya, dan anggota penelitian. Keterbatasan penelitian ini adalah tidak semua data bisa terekam dengan baik dan pengukuran variabel yang tidak bisa dikendalikan. Hal ini sebagai konsekuensi data sekunder, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode yang berbeda misalnya wawancara ataupun uji klinis.