

Artikel asli

HUBUNGAN ANTARA KADAR *HIGH SENSITIVE-C REACTIVE PROTEIN* DENGAN DERAJAT ASMA BRONKIAL AKUT

I Wayan Agus Jaya Santika, Ketut Suryana

Divisi Immunologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Email : agj_wyn@yahoo.co.id

ABSTRACT

Bronchial asthma is a chronic inflammation in the air way. There are some element of cell and cell also to intervention in the inflammation process. Chronic inflammation has caused hyper responsiveness in air way, which is episodic attack sign, like wheezing, cough, shortness of breath usually in the night. C-reactive protein is one of the protein which changes in acute infection and acute inflammation. C-reactive protein is a acute phase response protein which responsibility to defense mechanism. Acute phase protein produced induction by injury or infection. Acute phase reactant synthesis by liver which induction by cytokine like IL-6. In acute asthma attack produced some cytokine pro inflammatory like IL-1, IL-6 and TNF. All of that cytokine induced liver to produced CRP. Aim for this study, to know the level hs-CRP in asthma attack patient and also to know correlation between the severity of asthma attack and level of hs-CRP in patient who treated in Sanglah General Hospital. This study was enrolling 53 patient acute asthma attack, cross sectional study. All the data collected by interview, physical examination, blood examination which cbc, hs-CRP, also with peak flow meter. The data analyzed by SPSS. And the result is the median of level hs-CRP is 7.3 mg/l, and the correlation in odd ratio (OR) is 3.73; CI 95% (1.66 – 8.41). Based on this study we have the conclusion there strong correlation between level of hs-CRP and severity of asthma attack.

Key words: Acute asthma attack, hs-CRP, inflammation

PENDAHULUAN

Asma bronkial adalah penyakit inflamasi kronik pada saluran nafas yang melibatkan berbagai sel dan elemen sel. Inflamasi kronik ini menyebabkan hiperresponsivitas saluran nafas yang ditandai oleh episode berulang berbagai gejala dan tanda seperti mengi, batuk, sesak nafas, dan dada terasa penuh, terutama pada malam atau dini hari.¹

Asma merupakan sepuluh besar penyebab kesakitan dan kematian di Indonesia, hal tersebut tergambar dari data survei kesehatan di berbagai provinsi di Indonesia. Survei kesehatan rumah tangga 1986 menunjukkan asma menduduki urutan ke 5 dari 10 penyebab kesakitan bersama-sama dengan bronkitis kronis dan emfisema. Prevalensi

asma bronkial pada penderita anak-anak didapatkan sebesar 1,5 : 1 antara anak laki-laki terhadap perempuan, tetapi menjelang dewasa perbandingan tersebut lebih kurang sama dan pada masa menopause perempuan akan lebih banyak daripada laki-laki. Di Indonesia prevalensi asma berkisar antara 5 – 7%.²

Asma saat ini dipandang sebagai penyakit inflamasi saluran nafas, yang ditandai dengan adanya kalor (panas karena vasodilatasi), tumor (eksudasi plasma dan edema), dolor (rasa sakit karena rangsangan sensoris), dan *function laesa* (fungsi terganggu). Dan akhir-akhir ini satu syarat lagi yaitu infiltrasi sel radang. Ternyata ke enam syarat tersebut terdapat pada asma tanpa membedakan penyebabnya baik yang alergi maupun non alergi.³

Asma merupakan penyakit inflamasi yang berhubungan dengan akumulasi yang bersifat lokal dan atau terjadi aktivasi eosinofil dan terjadi kerusakan epitel pada saluran nafas. Kerusakan epitel saluran nafas tersebut berhubungan dengan *airway hyperresponsiveness*.⁴ Dan akibat kerusakan epitel pada saluran nafas atas terjadi mobilisasi granulosit ke saluran nafas saat serangan asma akut. Akibat mobilisasi neutrofil tersebut terbentuk sitokin.^{4,5}

Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya didapatkan hasil yang berbeda-beda mengenai hubungan antara asma dan CRP, serta sampai saat ini belum adanya penelitian tersebut dilakukan di Indonesia. Hal itu yang mendorong dilakukan penelitian potong lintang untuk mencari hubungan antara kadar hs-CRP dengan derajat asma. Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan penelitian, apakah ada hubungan antara kadar hs-CRP dengan derajat asma bronkial akut.

Tujuan dari penelitian ini adalah membuktikan hubungan antara derajat asma bronkial akut dengan kadar hs-CRP pada penderita yang berobat di RSUP Sanglah.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang analitik. Populasi target adalah penderita asma bronkial akut yang berobat ke RSUP Sanglah. Perhitungan jumlah sampel minimal berdasarkan rumus Maldiyono tahun 2002, sebanyak 51 orang penderita asma bronkial akut.

Variabel penelitian ini meliputi variabel bebas adalah hs-CRP, variabel tergantungan adalah derajat asma bronkial akut, variabel potensial meliputi usia, Indeks Masa Tubuh (IMT), merokok, penyakit ginjal kronik, penyakit hati kronik, variabel kontrol meliputi penyakit infeksi berat (sepsis), keganasan, penderita dengan radiasi, *acute coronary syndrome* dan penderita dengan terapi steroid.

Bahan penelitian ini meliputi: bahan yang digunakan dalam penelitian adalah kuisisioner mengenai identitas anamnesis/ keluhan, pemeriksaan fisik, spirometri (*peakflowmeter*), bahan pemeriksaan laboratorium, yaitu darah (serum, bahan antikoagulan disesuaikan dengan masing-masing metode pemeriksaan), reagen hs-CRP dan derajat serangan akut asma bronkial disarikan berdasarkan GINA 2006, seperti yang tercantum pada Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Klasifikasi beratnya serangan asma akut⁶

Gejala dan tanda	Serangan ringan	Serangan sedang	Serangan berat
Sesak nafas	Berjalan	Berbicara	Istirahat
Posisi	Dapat tidur terlentang	Duduk	Duduk membungkuk
Cara berbicara	Satu kalimat	Beberapa kata	Kata demi kata
Kesadaran	Mungkin gelisah	Gelisah	Gelisah
Frekuensi napas	< 20 x/menit	20 – 30 x/menit	> 30 x/menit
Nadi	< 100 x/menit	100 – 120x/menit	> 120 x/menit
Otot bantu nafas dan retraksi suprasternal	–	+	+
Mengi	Akhir expirasi paksa	Akhir expirasi	Inspirasi dan expirasi
APE	> 80%	60 – 80%	< 60%

Pemeriksaan hs-CRP dilakukan di Laboratorium Prodia Denpasar, yang dilakukan dengan tehnik *immunometric assay* dengan alat Immulite 2000 *high sensitivity* CRP (Diagnostic Product Corporation).

Semua subyek penelitian diberikan penjelasan ini secara terperinci mengenai maksud dan tujuan penelitian serta diminta menandatangani *informed consent*. Semua subyek yang memenuhi kriteria inklusi akan diikutsertakan dalam penelitian dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan spiromerti, kemudian diambil darahnya untuk pemeriksaan leukosit, *eosinofil count*, hs-CRP. Dengan catatan hs-CRP diambil antara rentang waktu pasien datang sampai 2 hari setelah serangan, sedangkan spirometri dilakukan saat pasien telah stabil. Namun pada penelitian ini, karena keterbatasan alat digunakan *peakflowmeter*.

HASIL

Dilakukan penapisan terhadap 60 pasien serangan asma akut yang berobat di RSUP Sanglah. Didapatkan sebanyak 55 penderita yang diseleksi dari penapisan yang terdiagnosis serangan asma akut berdasarkan kriteria GINA. Hal ini karena, dari 60 orang yang ditapis tersebut, diantaranya 2 orang dirawat dengan infark myocard akut, 1 dengan keganasan ginekologi, dan 2 orang dirawat dengan sepsis. Dari 55 penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi tersebut, 2 orang tidak bersedia berpartisipasi dalam penelitian (menolak menandatangani *informed consent*).

Dari 53 orang *eligible study subject* diambil sebagai subjek penelitian secara konsekutif. Selanjutnya setiap sampel penelitian dilakukan anamnesis sesuai isi kuisioner penelitian, dan dilakukan pemeriksaan fisik serta pengukuran *peakflowmeter*. Selanjutnya berdasarkan data yang ada penderita didiagnosis sebagai asma serangan

akut ringan, sedang dan berat berdasarkan kriteria GINA 2006.

Berikut ini disajikan karakteristik penderita:

Tabel 2. Karakteristik penderita asma bronkial akut

Variabel	Karakteristik
Umur median (minimum-maksimum)	37,0 (13,0 – 69,0)
Jenis kelamin	
Laki-laki	24 (45,3%)
Wanita	29 (54,7%)
Riwayat atopi	
Ya	33 (62,3%)
Tidak	20 (37,7%)
IMT (kg/m ²)	
Obese	3 (5,7%)
Tidak obese	50 (94,3%)
Merokok	
Ya	17 (32,1%)
Tidak	36 (67,9%)
Serangan asma akut	
Ringan	18 (34,0%)
Tidak ringan	35 (66,0%)
Hs-CRP (mg/l)	7,3 (0,2 – 35,6)
Median (minimum-maksimum)	
Leukosit (ul/mm ³)	9,8 (4,7 – 20,0)
Median (minimum-maksimum)	
Eosinofil (ul/mm ³)	0,8 (0,0 – 2,2)
Median (minimum-maksimum)	
SC (mg/dl)	0,8 (0,3 – 1,3)
Median (minimum-maksimum)	
Peakflowmeter sebelum bronkodilator (l/m)	163,5 (100 – 240)
Median (minimum-maksimum)	
Peakflowmeter sesudah bronkodilator (l/m)	208,7 (125 – 290)
Median (minimum-maksimum)	
Peningkatan APE	28,2% (20,0% – 45,0%)

IMT, Indeks Massa Tubuh; hs-CRP, *high sensitive C Reactive Protein*; SC, Serum Creatinine; APE, Arus Puncak Expirasi

Dari hasil uji analisis normalitas data dengan Kolmogorov-Smirnov diperoleh distribusi data tidak normal. Selanjutnya dilakukan uji Simple logistic untuk mencari hubungan antara kadar hs-CRP dengan berat derajat asma bronkial akut, didapatkan OR = 3,73 dengan (CI 95%) 1,66 – 8,41, seperti Tabel 3 dibawah ini. Dimana kemudian dilakukan analisis multivariat, dengan hasil seperti Tabel 4 berikut.

Tabel 3 Hubungan antara kadar hs-CRP dengan beratnya derajat serangan asma akut

Varibel	B	wald	OR (CI 95%)	Nilai p
Hs-CRP	1,39	10,15	3,73 (1,66 – 8,41)	0,001

Tabel 4. Tabel analisis multivariat antara hs-CRP dengan derajat asma setelah dikontrol dengan covariabel umur, merokok, obesitas, penyakit hati kronis, penyakit ginjal kronis

Variabel	B	wald	OR (CI 95%)	Nilai p
Hs-CRP	1,72	7.64	5,62 (1,65 – 19,5)	0.006
IMT	7,04	0,06	1,15 (0,00 – 3,86)	0,79
Merokok (tidak merokok ref.1)	2,03	1,69	7,63 (0,35 – 163,3)	0,19
Umur	-0,06	1,16	0,93 (0,82 – 1,05)	0,28

PEMBAHASAN

Inflamasi merupakan proses yang kompleks dalam perkembangan patologi pada serangan asma akut. Pada serangan asma akut terjadi proses oksidatif multiple baik sebagai mediator fisiologis dari sel normal dan sebagai mediator patologis. Akan menjadi mediator patologi bila *reactive oxygen species* diproduksi dengan konsentrasi yang tidak sesuai pada lokasi yang tidak sesuai atau bereaksi dengan molekul yang salah.

C-reactive sebagai penanda inflamasi sistemik pada keadaan inflamasi akut. *High-sensitivity C-reactive protein* merupakan penanda pada kejadian serangan asma berat.⁷ Asma merupakan inflamasi kronik pada saluran nafas yang didasari oleh imunitas seluler seperti sel limfosit T dan sel eosinofil.⁸

Kadar hs-CRP normal pada dewasa normal 0,8 sampai 3 mg/dl, namun bila terjadi inflamasi akut dapat mencapai 500 mg/dl.⁹ Takemura. *et al.*¹⁰ melaporkan bahwa terdapat hubungan bermakna pada penderita asma yang tidak menggunakan steroid. Dimana dari laporan Takemura diperoleh kadar rata-rata hs-CRP yang diperoleh adalah 1,53 ± 1,98 mg/dl, sedang yang menggunakan steroid didapatkan 0,9 ± 1,0 mg/dl serta dari kontrol pada orang sehat diperoleh 0,2 ± 1,0 mg/dl dengan p < 0,05. Dengan catatan, pada penelitian ini kadar hs-CRP ≥ 10 mg/dl di lakukan eksklusi. Pada penelitian Takemura ini melibatkan sampel sebesar 54 pasien yang terbagi menjadi 3 kelompok yaitu asma tanpa steroid, dengan steroid dan orang normal (sehat) sebagai kontrol, dan pada penelitian yang menjadi sampel adalah pasien yang tidak dalam serangan asma akut.

Veen, dkk.¹¹ membandingkan antara penanda inflamasi sistemik pada kejadian inflamasi pada saluran nafas akibat asma antara pasien yang obese atau non obese. Pada penelitian ini, dilaporkan pada pasien obese dengan jumlah pasien 29 orang diperoleh nilai r = -0,36, p < 0,01 dengan kadar 8,1 mg/dl, sedangkan pada non obese dengan jumlah pasien 107 orang diperoleh nilai r = -0,30, p < 0,01 dengan kadar hs-CRP 2,5 mg/dl. Kony, dkk.¹² meneliti tentang hubungan antara *bronchial hyperresponsiveness* dengan fungsi paru dengan CRP. Melaporkan terdapat hubungan yang positif dengan nilai r = 0,44 p < 0,001.

Pada penelitian ini dengan jumlah sampel sebanyak 53 pasien asma serangan akut diperoleh nilai tengah hs-CRP adalah 7,3 mg/dl, dengan nilai

maksimum 35,6 mg/dl dan nilai minimum 0,2 mg/dl. Nilai korelasi antara kadar hs-CRP dengan beratnya derajat asma diperoleh nilai OR sebesar 3,73 pada CI 95% (1,66 – 8,41) pada nilai $p = 0,001$. Dengan pengertian dimana bila terjadi peningkatan 1 mg/l hs-CRP meningkatkan risiko serangan asma akut hal ini sedang atau berat sekitar 3,7 kali.

Pada penelitian ini dilakukan *adjustment* terhadap faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kadar hs-CRP yaitu faktor umur, indeks massa tubuh, penyakit ginjal kronis, penyakit hati kronis dan merokok. Dari hasil analisis multivariat yang berpengaruh terhadap kejadian serangan asma akut sedang dan berat, adalah hanya kadar hs-CRP sedang variabel lain tidak berpengaruh, dengan nilai $p = 0,006$.

Mekanisme yang mendasari hubungan antara inflamasi saluran nafas dan sistemik inflamasi belum begitu jelas. Namun demikian diduga dengan peningkatan produksi interleukin yang merangsang sel hati untuk meningkatkan produksi CRP. Selain itu diduga faktor lingkungan dan genetik turut berperan.¹²

Perbedaan hasil pada kadar antara penelitian sebelumnya dengan penelitian ini, dikarenakan pada penelitian ini sampel diambil pada serangan asma akut, sedang pada penelitian sebelumnya penderita diambil tidak pada serangan akut.

Beberapa hal yang dapat memengaruhi hubungan antara tingginya inflamasi pada saluran nafas pada pasien asma yang obese dengan inflamasi sistemik yaitu karena lebih luasnya permukaan saluran nafas yang mengalami inflamasi. Selain itu diduga karena pada saluran nafas lebih banyak mengandung jaringan adipose sehingga lebih susah untuk mengatasi inflamasi pada saat serangan asma. Namun pada penelitian Venn, dkk.¹² melaporkan pengaruh indeks massa tubuh khususnya obesitas tidak berpengaruh kemungkinan karena jumlah penderita dengan obesitas sangat sedikit dibandingkan penderita yang tidak obese pada

penelitian tersebut.

Merokok, dalam hubungannya dengan proses inflamasi sistemik, dimana merokok dapat menginduksi kerusakan endotel. Dan pada kejadian ini terbentuk radikal bebas seperti *nitric oxide*, *singlet oxygen* dan *hydrogen peroxide*. Dengan adanya promosi dari *stress oxidative* yang mengakibatkan aktivasi dari NF-kB dan produksi sitokin. Dengan terbentuk sitokin akan merangsang produksi penanda inflamasi khususnya CRP.¹³ Namun pada penelitian ini merokok tidak berpengaruh kemungkinan karena jumlah perokok jauh lebih rendah dibanding yang tidak merokok.

Pada penelitian ini dari awal perencanaan akan dilakukan spirometri maupun pemeriksaan eosinofil sputum. Namun karena penderita datang tidak pada waktu jam kerja saja sehingga alat spirometri tidak dapat digunakan, dan dipilih pemeriksaan *peakflowmeter* sebagai pengganti. Sedang pemeriksaan eosinofil sputum tidak dapat dilakukan karena sampai saat ini pemeriksaan ini belum dapat dilakukan di Laboratorium Prodia Denpasar.

KESIMPULAN

Peningkatan kadar hs-CRP pada penderita serangan asma akut, akan mengalami kemungkinan serangan asma tersebut, menjadi serangan sedang dan berat. Keterbatasan penelitian ini adalah hanya meneliti mengenai faktor inflamasi akut hs-CRP, hal lainnya juga dapat terlibat pada proses kejadian asma bronkial dalam serangan seperti peranan sitokin lainnya.

DAFTAR RUJUKAN

1. Anonim. Asthma workshop 2002. Available from: [http:// www.ginastma.com](http://www.ginastma.com). Accessed on: 12th February 2010.
2. Edward TH. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109:11-4.

3. Heru S. Asma bronchial. In: Hudoyo AW, Setyohadi B, Alwi J, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, 3rd ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001. p.21-32.
4. Yoshihara S. Association of epithelial damage and signs of neutrophil mobilization in the airways during acute exacerbations of paediatric asthma. *Clinical and experimental immunology journal* 2006;144:212-6.
5. Kips J. Cytokines in asthma. *ERJ* 2001;18: 24-33.
6. Mangunegoro H. Asma: pedoman diagnosis dan pentalaksanaan di Indonesia. In: Hudoyo AW, Setyohadi B, Alwi J, Simadibrata M, Setiati S, editors, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, 3rd ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001.p.102-9.
7. Qian FH. High-sensitivity C-reactive protein: A predicative marker in severe asthma. *Respirology* 2008;13:664-9.
8. Fujita H. A case of occupational bronchial asthma & contact dermatitis. *Respirology* 2007;8:204-11.
9. Shine B. Solid phase radioimmunoassays for C-reactive protein. *Clin Chem Acta* 1981;117:13-23.
10. Takemura M, Matsumoto H. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006;27:908-12.
11. Veen IHV. Airway inflammation in obese and non obese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008;63:570-4.
12. Kony S, Zuriek M. Association of bronchial hyper responsiveness and lung function with c-reactive protein (CRP): a population based study. *J Respiratory Physiology Thorax* 2004;59:892-6.
13. Frohlich M. Independent association of various smoking characteristic with markers of systemic inflammation in men. *Eur Heart J* 2003;24:1365-72.