

HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS PADA PENDERITA RINITIS, ASMA, DAN URTIKARIA

Penelitian prospektif observasional
pada 51 orang



SUPANDJI

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

238/PUA/H/86.

HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS PADA PENDERITA
RINITIS, ASMA DAN URTIKARIA

Penelitian prospektif observasional
pada 51 orang

Karya Akhir untuk mendapatkan
Tanda Keahlian Ilmu Penyakit Dalam
dipentaskan di hadapan para Ahli Ilmu Penyakit Dalam
di

Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Rumah Sakit dr. Soetomo

S U R A B A Y A

pada tanggal

7 Oktober 1983

SUPANDJI

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur kehadiran Tuhan Yang Mahaesa akhirnya tulisan ini dapat diselesaikan. Walaupun penulis menyadari bahwa masih terlalu banyak kekurangan dan pengalaman penulis, namun penulis memberanikan diri untuk mencoba mengadakan penelitian secara prospektif. Harapan penulis semoga karya ini, yang merupakan karya akhir penulis dalam rangka pendidikan pasca sarjana di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dapat memberikan sumbangan pikiran yang bermanfaat. Pada kesempatan ini ingin penulis pergunakan untuk mengemukakan ucapan terima kasih kepada :

1. Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, atas perkenannya mengikuti pendidikan pasca sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
2. Bapak Direktur Rumah Sakit dr. Sutomo, atas perkenannya mempergunakan segala fasilitas yang ada di rumah sakit
3. Prof. dr. R. Mohamad Saleh dan dr. R. Soemarto selaku Kepala Bagian dan Wakil dari Bagian Ilmu Penyakit Dalam, atas kesediaan beliau-beliau untuk menerima penulis
4. dr. Made Sukahatya, Ketua Program Studi; Dr. dr. H. Askandar Tjokroprawiro, Ketua Badan Koordinasi Pendidikan Ahli; dr. P.G. Konthen Ketua Badan Koordinasi Penelitian Bagian Ilmu Penyakit Dalam atas bimbingan dan saran saran beliau
5. dr. Djoko Suwondo dari PTP XXI-XXII (Pesero) Surabaya atas bantuan dan dorongan beliau kepada penulis

Khusus untuk penelitian dan penulisan karya ini, penulis ucapkan beribu-ribu terima kasih kepada dr. P.G. Konthen, dr. H. Mohamad Ali, dr. H. Ny. Dina H. Mahdi yang tak segan-segan membimbing dan memberi saran pada penulis; semua paramedis dari Sub Bagian Alergi yang tidak mengenal lelah membantu peneli-

tian ini; serta Bagian Farmasi Rumah Sakit dr. Sutomo yang telah membantu me-
larutkan bahan untuk penelitian.

Kepada Dewan Penilai Bagian dan Para Kepala Subbagian yang telah memberi ko-
reksi pada naskah ini, penulis sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Akhirnya ucapan terima kasih penulis untuk semua asisten senior, teman seja-
wat, serta paramedis yang banyak membantu dan membimbing penulis selama pendidikan.

Semoga Tuhan Yang Mahapengasih memberkati kita semua.

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
PENDAHULUAN	1
BAB I. TINJAUAN KEPUSTAKAAN TENTANG HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS SERTA HUBUNGANNYA DENGAN KELAINAN KLINIK DAN LABORATO- RIK	4
I.1. BEBERAPA SEGI DAN PENGEPTIAN HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS	4
I.2. HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS PADA BEBERAPA KELAINAN JALAN NAFAS	14
I.3. REAKSI ATOPI KULIT, KADAR IgE TOTAL DAN JUMLAH EOSINOFIL PADA PENDERITA DENGAN HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS	17
BAB II. PENELITIAN PROSPEKTIF OBSERVASIONAL TENTANG HIPERREAK- TIVITAS BRONKHUS PADA PENDERITA RINITIS, ASMA DAN UR- KARIA	
II.1. BAHAN DAN CARA	19
II.2. HASIL PENELITIAN	25
II.3. PEMBAHASAN	27
RINGKASAN DAN KESIMPULAN	33
SUMMARY AND CONCLUSION	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN DATA PENDERITA	41

P E N D A H U L U A N

Telah diketahui bahwa bronkhus seorang penderita asma bronkial lebih peka terhadap rangsangan, baik rangsangan dari dalam yang berupa stres, emosi, maupun rangsangan dari luar yang berupa bahan alergenik (spesifik) atau bahan non alergenik (non spesifik). Rangsangan tersebut akan menyebabkan penyempitan jalan nafas akibat adanya kontraksi dari otot polos bronkus, edema dari mukosa atau penyumbatan oleh sekret dari bronkus. Sampai sekarang belum jelas diketahui faktor-faktor yang menyebabkan naiknya kepekaan bronkus dari seorang penderita asma bronkial. Banyak pendapat dikemukakan antara lain (Boushey dkk., 1980): adanya faktor keturunan, penyempitan kaliber dasar bronkus, kerusakan epitel bronkus, gangguan pada sistem syaraf otonom, gangguan pada otot polos bronkus. Semua pendapat masih dalam perdebatan.

Rangsangan dengan bahan alergenik seperti debu rumah, tungau, jamur bulu binatang dan kapok, akan menimbulkan terjadinya reaksi imunologik.

Menurut Gell dan Comb reaksi imunologik yang dapat memberikan manifestasi klinik pada penderita asma bronkial adalah reaksi tipe I dan III. Akibat reaksi imunologik ini akan dilepaskan bahan mediator oleh sel mast atau sel basofil antara lain histamin, Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A), bradikinin dan Eosinophyl Chemotactic Factor of Anaphylaxis (ECFA). Bahan mediator ini terutama histamin akan mengakibatkan kontraksi otot polos bronkus secara langsung atau melalui refleks vagus. Bahan non alergenik misalnya bahan kimia seperti histamin, asetilkolin, ozon dan perubahan udara atau bahan iritan, akan merangsang reseptor iritan yang terletak di bawah epitel bronkus.

Rangsangan ini secara reflektoris akan menyebabkan kontraksi dari otot polos bronkus. Adanya kenaikan kepekaan terhadap rangsangan, otot polos bronkus akan memberikan reaksi berlebihan, sehingga dengan rangsangan yang minimal, yang tidak menimbulkan kontraksi pada kebanyakan orang, sudah dapat

menimbulkan kontraksi dari otot polos bronkus pada penderita yang peka. Keadaan ini disebut sebagai hiperreaktivitas bronkhus. Adanya hiperreaktivitas bronkhus dapat ditunjukkan dengan melakukan tes provokasi bronkhial.

Pada tahun 1921 Alexander dan Paddock (dikutip : Boushey dkk., 1980) dengan mempergunakan suntikan pilokarpin, dan pada tahun 1929. Weiss (dikutip : Boushey dkk., 1980) dengan memberikan infus histamin dosis kecil, telah berhasil menunjukkan adanya bronkhokonstriksi pada penderita asma. Setelah itu banyak penelitian tentang hiperreaktivitas jalan nafas, yang dilakukan dengan bermacam-macam bahan dan cara seperti dengan serotonin, bradikinin, prostaglandin F₂ alfa, agonis kolinergik, nafas cepat, olah raga, inhalasi dengan hawa dingin, debu rumah. Juga penelitian penelitian untuk mencari hubungan antara hiperreaktivitas jalan nafas dengan umur, jenis kelamin, status atopi, lama dan derajat sakit. Walaupun hasil penelitian masih banyak perbedaan, Hargreave dkk. (1981) menyimpulkan bahwa tes provokasi inhalasi dengan asetilkolin merupakan tes yang mudah dikerjakan, tidak memerlukan alat yang rumit, cukup aman karena efek samping yang ringan dan mudah diatasi. Dengan tes ini tidak saja dapat dibuat diagnosa asma, baik yang simptomatik maupun asimtomatik tetapi dapat pula untuk mengadakan pemelihan obat serta evaluasi hasil pengobatan, bahkan lsering dapat dipakai untuk prediksi kemungkinan adanya asma kelak pada penderita dengan status atopi yang masih asimtomatik. Tes inhalasi dengan asetilkolin ini di negara kita masih belum banyak dipakai baik untuk penelitian maupun dalam klinik. Hal ini mungkin disebabkan belum banyak tersedia sarana alat, bahan dan tenaga, serta masih diliputi rasa takut terhadap efek samping yang mungkin akan timbul.

Pada kesempatan ini dilakukan tes inhalasi bronkhial dengan larutan asetilkolin pada penderita di Poliklinik Alergi Unit Pelayanan Fungsional Bagian Penyakit Dalam R.S. dr. Sutomo, dengan tujuan untuk mendapatkan informasi

tentang angka kejadian hiperreaktivitas non spesifik dari jalan nafas pada penderita rinitis, asma bronkhial, dan urtikaria, serta dicoba mencari kemungkinan adanya hubungan antara hiperreaktivitas non spesifik jalan nafas dengan reaksi atopi kulit terhadap tungau (*Dermatophagoides pteronyssinus*), kadar IgE total dalam serum dan jumlah eosinofil darah tepi.

BAB I

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

I.1. BEBERAPA SEGI DAN PENGERTIAN HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS

I.1.1. Batasan

. Yang dimaksud dengan hiperreaktivitas bronkhus adalah suatu keadaan pada mana akan terjadi reaksi berlebihan dari otot polos bronkhus terhadap rangsangan baik yang bersifat alergenik maupun non alergenik, dalam dosis tertentu, dimana dengan dosis tersebut pada orang normal reaksi itu tidak terjadi (Scadding, 1977). Bila reaksi terjadi oleh karena rangsangan bahan alergenik disebut hiperreaktivitas spesifik, tetapi bila reaksi terjadi oleh karena rangsangan bahan non alergenik disebut hiperreaktivitas non spesifik.

I.1.2. Etiologi

Sampai saat ini masih belum jelas betul faktor-faktor yang menyebabkan timbulnya hiperreaktivitas dari bronkhus.

Beberapa pendapat dikemukakan antara lain :

I.1.2.1. Faktor keturunan

Telah lama dianut pendapat bahwa penyakit asma diturunkan secara genetik (Spector dkk., 1975).

Pendapat ini berdasarkan kenyataan bahwa didapatkannya riwayat sakit asma dalam keluarga pada seorang penderita asma bronkhial. Tetapi dengan adanya penelitian oleh Spaich dkk., Crip dkk. dan Bowen dkk. (dikutip oleh Parker dkk., 1965) pada sepasang kembar identik satu telur, belum tentu keduanya sakit asma, walaupun yang satunya sakit asma. Bila hasil penelitian di atas digabungkan dengan hasil penelitian Parker dkk. (1965), maka didapatkan 71 pasang penderita kembar identik, dimana paling tidak seorang diantara pasangan itu sakit asma. Ternyata hanya sebelas pasang dari 71 pasang itu yang dua-duanya sakit asma. Karena itu bila semua pasangan di atas adalah mono-

zygote, maka pendapat bahwa hiperreaktivitas bronkhus diturunkan secara genetik sangat diragukan.

I.1.2.2. Penyempitan dari kaliber dasar jalan nafas

Penyempitan kaliber dasar dari jalan nafas dapat mempengaruhi hasil dari tes provokasi dengan bahan yang dapat menyebabkan konstriksi dari bronkhus. In vivo hasil tes provokasi tergantung langsung atau tak langsung pada tahanan aliran udara. Bila aliran udara itu lurus tahanan aliran udara itu berbanding terbalik empat kali dengan radius jalan nafas. Karena itu penurunan radius jalan nafas yang sebelumnya telah mengecil akan menghasilkan tahanan yang jauh lebih besar bila dibandingkan kalau radius jalan nafas itu sebelumnya tidak menyempit.

Menurut teori ini adanya hiperreaktivitas bronkhus disebabkan telah adanya penyempitan dari jalan nafas sebelum tes provokasi dijalankan.

Beberapa peneliti (Makino dkk., 1966; Parker dkk., 1965) memang mendapatkan hubungan yang bermakna antara hasil tes provokasi dengan kaliber dasar jalan nafas. Pendapat ini tidak dapat menerangkan adanya hiperreaktivitas bronkhus pada penderita asma bronkhial yang asimtomatik, rinitis, penderita yang baru mendapatkan infeksi dengan virus pada saluran nafas bagian atas, ataupun penderita yang mendapat rangsangan sebentar dengan ozon (Townley dkk., 1965; Parker dkk., 1965).

Pada keadaan tersebut di atas tidak ada perubahan kaliber dasar dari jalan nafasnya dibuat mengecil dengan jalan memotong syaraf vagus cervicalis, ternyata tes provokasi dengan histamin tidak menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus (Boushey dkk., 1980).

I.1.2.3. Gangguan pada otot polos bronkhus

Penderita asma bronkhial yang lama atau pada penderita bronkhitis khronik sering didapatkan adanya hipertrofi dan hiperplasi dari otot

polos bronkhus (Takizawa dkk., 1971).

Perubahan ini jelas akan mempengaruhi kekuatan kontraksi dari otot polos bronkhus sehingga bronkhus lebih mudah menyempit dan akan lebih besar penyempitannya. Perubahan dari otot polos ini tergantung pada lama sakit menderita. Pada penderita asma yang baru, penderita yang mendapat rangsangan ozon sebentar, penderita yang baru mendapatkan infeksi dengan virus pada jalan nafas bagian atas, sudah terjadi hiperreaktivitas bronkhus walaupun belum ada perubahan otot polosnya (Parker dkk., 1965; Empey dkk., 1976).

Kemungkinan terjadinya hiperreaktivitas bronkhus pada penderita ini disebabkan oleh karena adanya perubahan dari sifat otot polos bronkhus yaitu penghambatan kerja dari asetikholinesterase (Boushey, 1980).

Perubahan sifat otot polos bronkhus memang belum banyak diteliti. Yang banyak diteliti adalah perubahan otot polos pada pembuluh darah, dimana jelas adanya hipertrofi dan hiperplasi menyebabkan kenaikan tahanan dari pembuluh darah.

I.1.2.4. Gangguan pada sistem saraf otonom

Dalam keadaan istirahat terdapat tonus otot polos bronkhus yang disebabkan karena adanya aktivitas dari sistem kolinergik. Tonus ini akan dihambat oleh karena tonus dari sistem adrenergik. Pada orang normal antara keduanya terdapat keseimbangan. Menurut pendapat ini, adanya hiperreaktivitas bronkhus disebabkan gangguan pada keseimbangan antara sistem kolinergik dan adrenergik. Gangguan keseimbangan itu dapat disebabkan karena naiknya aktivitas dari sistem kolinergik, berkurangnya aktivitas reseptor beta adrenergik, naiknya kepekaan dari reseptor alfa adrenergik, atau adanya gangguan pada sistem penghambat non adrenergik ("non adrenergik inhibitory").

I.1.2.4.1. Naiknya aktivitas dari sistem kolinergik

Aktivitas kolinergik disalurkan lewat saraf vagus, serat aferennya akan meneruskan rangsangan dari reseptor yang ada di hidung, laring dan paru ke pusat. Sedang serat eferen preganglionik dari pusat akan menuju ke ganglion yang terletak di dinding jalan nafas. Serat eferen post ganglionik akan menyebar dan berakhir pada otot polos bronkhus. Rangsangan pada vagus ini akan menyebabkan dilepaskannya asetilkolin pada ujung akhir serat post ganglionik, yang selanjutnya akan menyebabkan refleks bronkhokonstriksi. Dari reseptor di atas yang paling memegang peranan adalah reseptor iritan yang terletak tepat di bawah epitel. Reseptor ini dapat dirangsang oleh stimuli mekanik, inhalasi dengan debu, bahan iritan, obat-obatan seperti histamin asetilkolin. Pada penderita asma bronkhial infeksi saluran nafas dengan virus dan inhalasi dengan ozon akan terjadi kenaikan kepekaan dari reseptor tersebut, sehingga rangsangan yang minimalpun sudah dapat menimbulkan bronkhokonstriksi. Diduga naiknya kepekaan reseptor tersebut disebabkan adanya kerusakan dari epitel, sehingga memungkinkan reseptor tersebut mendapat sensitasi (dikutip : Boushey, 1980). Konstriksi otot polos bronkhus dapat pula terjadi karena adanya rangsangan dari pusat tanpa melalui rangsangan sensori (Horton dkk., 1978). Keadaan ini dapat terjadi pada serangan asma akibat pengaruh emosi. Kahn dkk. (1978) menduga bahwa terjadi pula perubahan sifat dari serat eferen baik pre maupun post ganglionik. Perubahan ini mengakibatkan pula mudahnya terjadi konstriksi otot polos bronkhus.

Boushey (1980), mendapatkan bahwa perubahan itu terjadi pada serat eferen yang jauh dari ganglion, bahkan mungkin terletak di otot polosnya. Jadi dalam hal ini naiknya aktivitas sistem kolinergik mungkin disebabkan karena naiknya kepekaan dari reseptor iritan, rangsangan langsung dari pusat, atau karena perubahan sifat dari serat eferen saraf vagus.

I.1.2.4.2. Berkurangnya aktivitas reseptor beta adrenergik

Peran serta secara aktif dari sistem adrenergik pada jalan nafas manusia masih menjadi bahan perdebatan.

Pada binatang percobaan memang dapat dibuktikan secara *in vitro* adanya ener-vasi simpatik pada trakhea otot polos bronkhus tetapi pada bronkhus kecil dan bronkhioli serat simpatik hanya terdapat pada pembuluh darahnya saja.

(Boushey dkk., 1980).

Pada manusia masih belum dapat dibuktikan adanya serat simpatik pada otot polos bronkhus (Richardson dkk., 1976). Tetapi telah diketahui bahwa serat simpatik itu melingkari ganglion para simpatik dan dapat memodulasi penge-luaran asetilkolin pada ujung akhir saraf para simpatik. Pada binatang per-cobaan dengan mempergunakan penyekat beta adrenergik akan terjadi bronkho-konstriksi yang ringan dimana konstriksi tersebut dapat dihilangkan dengan melakukan pemotongan saraf vagus atau pemberian sulfas atropin. Hal ini mem-buktikan bahwa efek konstriksi itu disebabkan karena tidak adanya kekuatan yang melawan aktivitas para simpatik.

Menurut teori ini hiperreaktivitas bronkhus disebabkan hilangnya atau ber-kurangnya respon dari reseptor beta adrenergik (Szentivanyi, 1968). Teori i-ni berdasarkan pada hasil percobaan dengan tikus yang diberi imunisasi de-ngan vaksin pertusis. Ternyata tikus ini akan peka terhadap rangsangan de-ngan histamin dan serotonin, tetapi kurang peka terhadap rangsangan agonis beta adrenergik (Fishel dkk., 1963).

Beberapa penelitian pada manusia (Orcheck dkk., 1975; Ploy Song Sang dkk. 1978) pemberian propranolol sebelum tes provokasi akan menyebabkan potensiasi efek bronkhokonstriksi dari histamin, asetilkolin. Tetapi peneliti lain (Townley dkk., 1976) pemberian propranolol sebelum tes provokasi, baik parenteral mau-pun inhalasi, tidak menaikkan efek bronkhokonstriksi dari histamin maupun a-setilkolin. Dapat disimpulkan bahwa penyekat beta adrenergik kurang kuat un-tuk mencegah bronkhokonstriksi.

tuk dapat menimbulkan hiperreaktivitas bronkhus yang bermakna. Adanya penyempitan yang hebat dari bronkhus seorang penderita asma bila diberi penyakit beta adrenergik oleh karena efek para simpatik yang tidak terhambat atau karena tidak adanya kekuatan yang melawan efek dari aktivitas alfa adrenergik (Boushey dkk., 1980).

I.1.2.4.3. Naiknya kepekaan reseptor alfa adrenergik

Telah dilaporkan bahwa rangsangan pada reseptor alfa adrenergik akan menyebabkan konstiksi bronkhus pada manusia (Adolphson dkk., 1971) In vivo peran serta reseptor alfa dalam menentukan timbulnya hiperreaktivitas bronkhus telah dibuktikan dengan dihambatnya efek bronkhokonstriksi dari histamin (Kerr dkk., 1970) atau olah raga (Patel dkk., 1976) dengan pemberian bahan antagonis alfa adrenergik.

Henderson dkk. (1979) membuktikan bahwa pada penderita asma alergika, rinitis alergika, terdapat kenaikan respon dari reseptor alfa di luar jalan nafas, dengan melihat adanya respon dari pembuluh darah tepi dan dilatasi pupil akibat relaksasi dari sphincter papila. Pada penderita asma alergika efek bronkhokonstriksi adalah efek langsung dari alfa adrenergik pada otot polos dan efek mediator yang dikeluarkan oleh sel mast dan sel basofil akibat dari rangsangan reseptor alfa.

I.1.2.4.4. Gangguan pada sistem penghambat non adrenergik

Secara klasik sistem otonom dibagi menjadi sistem simpatik atau adrenergik dan sistem parasimpatik atau kholinergik. Beberapa peneliti (Crema dkk., 1968; Burnstock dkk., 1973) mendapatkan bahwa pada traktus digestivus terdapat sistem otonom yang tidak termasuk dalam sistem adrenergik maupun kholinergik. Sistem ini disebut sistem pengjambat non adrenergik ("non adrenergic inhibitory"). Rangsangan pada sistem ini akan mengakibatkan relaksasi dari otot polos traktus gastro intestinalis. Diduga

pada penderita Hirschprung sistem penghambat non adrenergik ini hilang, sehingga terjadi gangguan pada kontrol otot polos (Frigo dkk., 1973).

Menurut embriologinya traktus trakheo-bronkhialis berasal dari "fore gut".

Oleh karena itu diduga sistem penghambat non adrenergik juga terdapat pada traktus trakheo-bronkhialis (Richardson dkk., 1975).

Penelitian akhir-akhir ini membuktikan adanya sistem ini pada jalan nafas beberapa spesies, termasuk manusia (Boushey dkk., 1980).

Sayang penelitian in vivo untuk membuktikan kebenaran dari teori bahwa timbulnya hiperreaktivitas jalan nafas karena hilangnya sistem ini sukar dijalankan. Hal ini karena belum jelasnya distribusi dari sistem ini, belum jelasnya macam neurotransmiternya, demikian juga antagonisnya (Boushey dkk., 1980).

I.1.2.5. Kerusakan dari epitel bronkhus

Seperti diketahui epitel jalan nafas mempunyai fungsi sebagai pertahanan terhadap masuknya partikel asing. Hal ini dimungkinkan karena susunan sel-selnya dan adanya ikatan yang erat antara sel. Daya pertahanan itu tergantung dari sifat partikel yang terhisap yang meliputi ukuran, bentuk dan muatan dari partikel itu.

Widdicombe dkk. (1977), mendapatkan bahwa ujung akhir dari saraf sensori vagus terletak tepat di bawah epitel, dan merupakan reseptor iritan. Kerusakan epitel akan memungkinkan reseptor itu kontak dengan bahan iritan sehingga timbul refleks bronkhokonstriksi. Disamping itu kerusakan epitel akan menaikan permeabilitas dari epitel sehingga bahan iritan itu dapat menembus lebih dalam lagi, sampai mencapai otot polos bronkhus yang selanjutnya akan mengakibatkan kontraksi dari otot polos bronkhus.

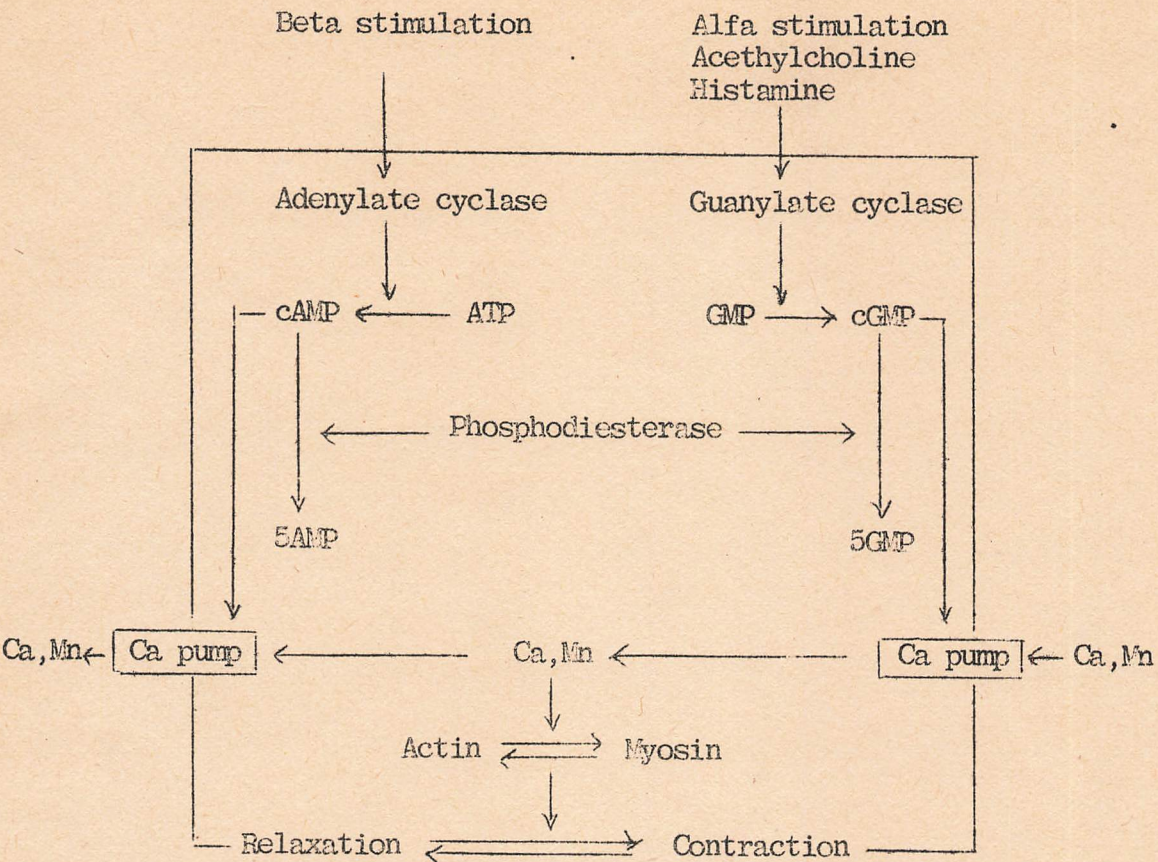
I.1.3. Faktor-faktor yang dapat memodulasi hiperreaktivitas

Kontraksi otot polos bronkhus disamping disebabkan adanya hiperreaktivitas bronkhus juga dipengaruhi oleh "internal mediator". Dengan demikian "internal mediator" secara tak langsung mempengaruhi hiperreaktivitas bronkhus. Faktor "internal mediator" itu adalah nukleotidase siklik dan prostaglandin.

I.1.3.1. Nukleotidase siklik

Peranan nukleotidase siklik dalam mempengaruhi kontraksi sel otot polos bronkhus sangat menentukan. Rangsangan yang menyebabkan kenaikan dari konsentrasi nukleotidase dalam sel akan menyebabkan relaksasi atau kontraksi dari otot polos bronkhus. Rangsangan pada sistem kolinergik akan menyebabkan dilepaskannya asetilkolin di otot polos bronkhus. Asetilkolin ini akan mengaktifir enzim guanilsiklase yang selanjutnya akan merubah GPT menjadi 3-5 GMP yang aktif. Kenaikan konsentrasi dari 3-5 GMP akan menggiatkan pemompaan ion kalsium atau mangaan ke dalam sel. Keadaan ini akan mempengaruhi reaksi keseimbangan $actin \rightleftharpoons myosin$ sehingga terjadi konstiksi otot polos bronkhus. Selanjutnya 3-5 GMP ini oleh enzim fosfodiesterase akan dirubah menjadi 5 GMP yang tidak aktif lagi (Frick dkk., 1981; Fuch, 1981).

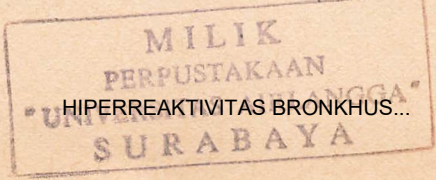
Ternyata enzim guanilsiklase dapat diaktifkan pula oleh rangsangan dari reseptor alfa adrenergik, histamin dan SRS-A (Frick, 1978). Rangsangan dari reseptor beta adrenergik menyebabkan aktivasi dari enzim adinilsiklase. Enzim ini akan mengubah ATP menjadi 3-5 AMP yang aktif, yang selanjutnya 3-5 AMP ini akan mengaktifkan pemompaan keluar sel ion kalsium atau mangaan. Keadaan ini akan menyebabkan relaksasi dari otot polos bronkhus. Selanjutnya 3-5 AMP akan dirubah oleh enzim fosfodiesterase menjadi 5 AMP yang tidak aktif (Frick, 1978; Fuch, 1981). Kenaikan kadar 3-5 AMP akan menyebabkan dihambatnya pelepasan bahan mediator oleh sel mast atau sel basofil, tetapi sebaliknya kadar 3-5 AMP akan turun bila kadar 3-5 GMP naik (Fuchs, 1981). Untuk jelasnya dapat dilihat dalam gambar.



GAMBAR I. PERANAN NUKLEOTIDASE SIKLIK
(Fuchs, 1981 disederhanakan)

I.1.3.2. Prostaglandin

Zat ini adalah golongan dari asam hidroksialifatik yang dapat dijumpai dibanyak jaringan dalam kondisi yang berlainan. Nampaknya bahan ini akan dikeluarkan kalau sel atau jaringan mengalami perubahan atau kerusakan. Mungkin kontraksi otot polos bronkhus saja sudah cukup untuk mengeluarkan prostaglandin (Piper, 1977). Ada dua golongan prostaglandin yang terdapat dalam jaringan paru, yaitu prostaglandin E dan F. Distribusi prostaglandin dalam paru berbeda. Dari golongan prostaglandin E.(PGE) yang terbanyak adalah PGE 2 dan terletak di jaringan bronkhus, sedang prostaglandin F (PGF) yang terbanyak adalah PGF 2 alfa menyebabkan konstiksi dari bronkhus. Dalam hubungannya dengan nukleotidase siklik dikatakan bahwa PGE 2 akan mengaktivasi enzim adinil-



siklase sehingga akan meningkatkan kadar 3-5 AMP, sebaliknya PGF 2 alfa mengaktivasi enzim guanilsiklase, sehingga meningkatkan 3-5 GMP (Frick, 1978).

I.1.4. Interaksi antara beberapa sistem pada hiperreaktivitas bronkhus

Walaupun tampaknya hanya satu faktor saja sebagai pencetus timbulnya bronkhokonstriksi, tetapi sebetulnya terjadinya bronkhokonstriksi adalah kerja sama dari beberapa sistem yang saling berkaitan. Kalau misalnya alergi sebagai pencetus utama timbulnya serangan, maka sebagai akibat terjadinya reaksi antara antigen dan antibodi akan dilepaskannya bahan mediator. Bahan mediator tersebut terutama histamin, akan langsung menyebabkan terjadinya kontraksi otot polos bronkhus. Disamping itu akan merangsang reseptor iritan, yang kemudian akan menimbulkan refleks vagus dan dilepaskan asetilkolin. Asetilkolin ini akan mengaktivir guanilsiklase yang akan mengubah GTP menjadi 3-5 GMP dengan akibat terjadinya kontraksi otot polos bronkhus. Kenaikan cGMP menyebabkan turunnya cAMP sehingga memprovokasi pengeluaran bahan mediator oleh sel mast dengan akibat konstriksi akan bertambah hebat (Piper, 1977).

Demikian seterusnya sampai dihentikan dengan obat atau oleh mekanisme tubuh sendiri. Akibat kontraksi dari otot polos bronkhus akan dilepaskan PGE 2 yang berakibat akan terjadi relaksasi otot polos bronkhus. Kenaikkan kadar PGE 2 akan berakibat naiknya kadar cAMP, sehingga terjadi relaksasi bronkhus dan penghambatan pengeluaran mediator oleh sel mast dan sel basofil. Akibatnya relaksasi akan bertambah. Tetapi bila ternyata konstriksi bronkhus begitu hebat sehingga mengakibatkan perubahan sel parenkhim paru, maka akan dilepaskan PGF 2 alfa, sehingga konstriksi tambah hebat (Parker, 1979). Bila pencetus utama adalah infeksi, maka penderita yang sudah hiperreaktif bronkhusnya, memungkinkan infeksi itu dengan mudah merangsang reseptor iritan yang selanjutnya menimbulkan refleks vagus dan terjadi konstriksi bronkhus (Stevenson dkk. 1975). Pada penderita dengan "Exercise induce Bronchospasm" terjadi interaksi

antara simpatik dan para simpatik sebagai berikut : "exercise" akan menyebabkan dilepaskannya katekolamin dengan akibat terjadi relaksasi bronkhus. Tetapi penderita dalam keadaan hiperreaktif bronkhusnya maka reseptor iritan peka terhadap rangsangan udara yang relatif dingin dan kering, sehingga terjadi refleksi vagus dengan akibat bronkhokonstriksi. Bila "exercise" dihentikan maka pengaruh katekolamin akan hilang, sedang pengaruh para simpatik masih ada, sehingga terjadi bronkhokonstriksi sampai beberapa saat (Godfrey, 1977). Bila faktor psikis sebagai pencetus utama, maka efeknya melalui sentral yang selanjutnya akan diteruskan oleh sistem para simpatik (Horton dkk., 1978).

I.2. HIPERREAKTIVITAS BRONKUS PADA BEBERAPA KELAINAN JALAN NAFAS

Adanya hiperreaktivitas bronkhus dapat dijumpai pada penyakit penyakit sebagai berikut :

I.2.1. Asma bronkhial

Banyak peneliti berpendapat bahwa hampir 90% penderita asma bronkhial menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus (Parker dkk., 1965; Cockcroft dkk 1977; Orebek dkk., 1977) bahkan pada penderita yang baru mendapatkan serangan 99-100% menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus (Townley dkk., 1979). Walaupun demikian tidaklah dapat diartikan bahwa hiperreaktivitas bronkhus identik dengan asma, oleh karena beberapa keadaan seperti bronkhitis khronik "hay fever", dapat pula menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus keadaan tersebut akan berlangsung terus, hanya derajat hiperreaktivitasnya menurun, bila serangan terakhir lebih dari 2 tahun. Pada penderita dengan asma atopi, ternyata terdapat hubungan yang bermakna antara derajat atopi dengan derajat hiperreaktivitas bronkhus (Nathan dkk., 1979). Makin tinggi derajat hiperreaktivitasnya, makin sedikit alergen yang diperlukan untuk menimbulkan konstriksi bronkhus.

Cockcroft dkk. (1977) mendapatkan bahwa alergen dapat menaikkan hiperreaktivitas non spesifik seseorang. Penderita dengan penyakit asma kerja ("occupational asthma"), pada waktu serangan akan menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus. Tetapi bila penderita dijauhkan dari penyebabnya, maka gejala klinik akan menghilang dan hiperreaktivitas bronkhusnya akan menurun, bahkan dapat mendekati normal. Bila kemudian penderita kontak lagi dengan penyebabnya maka hiperreaktivitas bronkhusnya akan meningkat lagi, yang kemudian diikuti dengan timbulnya gejala klinik (Lam dkk., 1979). Jadi jelas dalam hal ini adanya hiperreaktivitas bronkhus bukan merupakan patogenesis dari penyakit asma kerja. Walaupun demikian pemeriksaan adanya hiperreaktivitas bronkhus pada seseorang yang diduga kemungkinan akan mendapatkan penyakit asma kerja adalah sangat penting. Seseorang yang sudah menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus sebelum bekerja, cenderung untuk lebih mudah mendapatkan penyakit asma kerja (Lam dkk., 1979). Pada penderita dengan "exercise induced asthma" timbulnya serangan tidak hanya tergantung pada berat atau ringannya "exercise", tetapi tergantung pula ada tidaknya hiperreaktivitas bronkhus (Eggleston dkk., 1979). Hal ini mungkin disebabkan dilepaskannya bahan mediator oleh sel mast akibat "exercise". Dengan demikian penderita dengan hiperreaktivitas bronkhus yang tinggi akan lebih mudah mendapat serangan asma akibat "exercise" daripada orang normal. Adanya hiperreaktivitas bronkhus yang tinggi memegang peranan yang penting dalam menimbulkan konstiksi bronkhus pada penderita asma karena faktor psikis.

Horton dkk. (1978), mendapatkan bahwa penderita dengan hiperreaktivitas bronkhus yang tinggi akan lebih mudah mendapatkan serangan asma akibat rangsangan psikis daripada orang normal. Masih belum jelas apakah konstiksi bronkhus akibat labilnya emosi atau akibat adanya hiperreaktivitas bronkhus. Yang jelas kebanyakan penderita dengan asma karena faktor psikik menunjukkan hiperreaktivitas bronkhus (Horton dkk., 1978).

I.2.2. Bronkhitis khronik

Adanya hiperreaktivitas bronkhus dapat pula ditunjukkan pada penderita dengan bronkhitis khronik. Timbulnya hiperreaktivitas bronkhus pada penderita ini disebabkan karena adanya pengecilan kaliber dasar dari bronkhus. Akibatnya tahanan aliran udara akan menjadi 4 kali lebih besar. Disamping itu akibat adanya bronkhitis khronik akan timbul hipertrofi dan hiperplasi dari otot polos bronkhus (Takizawa dkk., 1971). Adanya hiperreaktivitas bronkhus pada penderita bronkhitis khronik ini akan menimbulkan keluhan sesak dan gangguan tes fungsi paru.

I.2.3. Rinitis alergika

Rinitis alergika merupakan penyakit dengan dasar reaksi imunologik yang sama dengan penyakit asma. Adanya insiden hiperreaktivitas bronkhus yang tinggi pada penderita asma, menimbulkan dugaan bahwa hal yang sama akan dijumpai pada penderita rinitis alergika.

Townley dkk. (1965, 1975) mendapatkan bahwa sekitar 56%-57% penderita rinitis menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus.

Parker dkk. (1965) mendapatkan 10% penderita rinitis alergika menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus. Dibandingkan dengan penderita asma, derajat hiperreaktivitas bronkhusnya memang lebih rendah, tetapi masih lebih tinggi daripada orang normal. Cockcroft dkk. (1977) mendapatkan bahwa 22% penderita rinitis tanpa keluhan lain dan 47% penderita rinitis dengan keluhan dada yang tak jelas, menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus.

Sangat mungkin penderita rinitis ini juga menderita asma walaupun secara klinik belum manifes atau penderita ini cenderung di kemudian hari akan mendapat asma.

I.3. REAKSI ATOPI KULIT, KADAR IgE TOTAL, DAN JUMLAH EOSINOFIL DARAH TEPI PADA HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS

Reaksi atopi kulit, kadar rata-rata IgE total dalam serum dan jumlah eosinofil dalam darah sering dipakai sebagai petunjuk adanya penyakit atopi pada seseorang.

Coca & Cooke pada tahun 1923 (dikutip : Spector dkk., 1976) untuk pertama kali memperkenalkan istilah atopi. Atopi didefinisikan sebagai penyakit alergi yang bersifat familial atau diturunkan; dengan ciri-ciri sebagai berikut : adanya faktor heriditer, terbatas pada manusia, adanya respon yang abnormal secara kualitatif, dan manifestasi kliniknya sebagai penyakit rinitis, asma bronkhial urtikaria.

Spector dkk. (1976) mengatakan bahwa faktor heriditer saat ini bukan merupakan faktor yang penting untuk menentukan status atopi. Yang penting adanya respon yang abnormal, yang dapat berupa reaksi atopi kulit positif, kenaikan kadar rata-rata IgE dalam serum, atau kenaikan jumlah eosinofil dalam darah. Menurut Cooke (dikutip : Spector dkk., 1976), penyakit asma baik asma alergi maupun non alergi, termasuk penyakit atopi. Dua-duanya mempunyai persamaan manifestasi klinik, patologi anatomi, dan adanya hiperreaktivitas bronkhus karena itu sering kita jumpai adanya hiperreaktivitas bronkhus dengan reaksi atopi kulit positif, atau kadar rata-rata IgE total yang tinggi, atau jumlah eosinofil yang tinggi, pada satu individu.

Reaksi atopi kulit yang positif merupakan manifestasi adanya reaksi antara antibodi dengan alergen yang masuk ke dalam tubuh, baik secara oral maupun inhalan. Dengan demikian memberi petunjuk kepada kita bahwa telah masuk ke dalam tubuh kita suatu alergen. Derajat reaksi atopi kulit tergantung pada bahan mediator yang dilepaskan sel mast dan sel basofil, serta sensitivitas dari kulit terhadap bahan mediator tersebut.

Telah dilaporkan (Cockcroft dkk., 1979; Nathan dkk., 1979) bahwa terdapat ko-

relasi yang erat antara reaksi atopi kulit terhadap suatu alergen, dengan tes inhalasi terhadap alergen tersebut dan hiperreaktivitas bronkhus. Reaksi atopi kulit yang positif, akan memberikan hasil yang positif pula terhadap tes inhalasi alergen dan tes hiperreaktivitas bronkhus.

Kadar rata-rata IgE total pada orang normal non atopi sangat rendah. Pada orang dengan status atopi kadar itu dapat meningkat beberapa ratus kali (Barbee dkk., 1981). Laporan dari penelitian (Johansson, 1966; Muranaka, 1974; Mahdi dkk., 1982) mengatakan bahwa terdapat kenaikan dari kadar IgE total yang bermakna pada penderita asma baik asma alergi maupun asma non alergi, walaupun sudah dalam remisi. Jumlah sel eosinofil di dalam darah tepi sangat rendah dibandingkan yang ada di dalam sumsum tulang atau jaringan. Tiap satu sel eosinofil dalam darah tepi, maka dalam sumsum tulang didapatkan 50-200 kali lebih besar, sedang dalam jaringan kira 100 kali. Walaupun demikian kenaikan jumlah sel eosinofil darah tepi yang sedikit, sudah cukup memberikan informasi yang sangat berguna.

Felarca dan Lowell (1967) mendapatkan jumlah eosinofil darah tepi yang tertinggi pada penderita non atopi adalah 250/ml, sedangkan Horn dkk. (1975) mendapatkan bahwa pada penderita asma jumlah eosinofil darah tepi paling tidak di atas 350/ml.

Orie dkk. (dikutip : Burrow, 1980) mengemukakan suatu hipotesa bahwa timbulnya penyakit asma, tergantung adanya "asthmatic predisposition". Yang dimaksud "asthmatic predisposition" adalah adanya kenaikan jumlah eosinofil dan hiperreaktivitas bronkhus. Jadi menurut hipotesa ini pada penderita asma akan terdapat hiperreaktivitas bronkhus dan jumlah eosinofil yang meningkat. Hipotesa ini dibuktikan kebenarannya oleh Burrow dkk. (1980).

BAB II

PENELITIAN PROSPEKTIF OBSERVASIONAL TENTANG
HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS PADA PENDERITA
RINITIS, ASMA BRONKHIAL, DAN URTIKARIA

II.1. BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Tempat penelitian di Poliklinik Alergi Unit Pelayanan Fungsional Bagian Penyakit Dalam R.S. dr. Sutomo Surabaya dari bulan Mei sampai dengan bulan November 1982.

II.1.1. Cara seleksi penderita

Mereka yang dimasukkan dalam penelitian adalah penderita rawat jalan di Poliklinik Alergi Unit Pelayanan Fungsional Bagian Penyakit Dalam R.S. dr. Sutomo, yang berumur antara 14 tahun sampai dengan 60 tahun. Diagnosa klinik dari penderita adalah asma bronkhial, rinitis, dan urtikaria. Diagnosa asma bronkhial dibuat atas dasar pendapatan klinik adanya riwayat sesak nafas yang berulang-ulang yang disertai adanya "wheezing", batuk dengan pengeluaran riak yang kental. Pemeriksaan waktu serangan didapatkan adanya takipneu, wheezing dan pemakaian otot pernafasan pembantu. Di luar serangan penderita tampak normal (Reed, 1978). Diagnosa rinitis secara klinik ditegakan berdasarkan adanya riwayat pilek yang berulang-ulang dengan sekret encer dan banyak, sering disertai bersin, hidung buntu dan gatal. Pada pemeriksaan didapatkan mukosa hidung yang bengkak dan pucat (Terr, 1980).

Diagnosa urtikaria secara klinik berdasarkan adanya riwayat timbulnya urtika yang gatal bila berhubungan dengan bahan tertentu (Warrin, 1978). Untuk menegaskan diagnosa klinik, pada penderita dilakukan pemeriksaan yang meliputi :

- anamnesa dan pemeriksaan fisik
- laboratorium yang terdiri dari pemeriksaan Hb, Laju Endap Darah, lekosit, hitung jenis, hitung eosinofil, kadar IgE total dalam serum, urine lengkap tinja untuk mencari telur cacing.

- foto toraks yang pembacaannya dilakukan oleh Bagian Radiologi
 - elektrokardiografi yang pembacaannya dilakukan oleh Sub Bagian Kardiologi.
- Kadar IgE total dalam serum, pemeriksaannya dengan metode Enzym Linked Imuno Sorbent Assay (ELISA). Dikatakan meningkat bila kadarnya lebih dari 250 U.I/ml (Altman, 1981). Jumlah eosinofil darah tepi dikatakan meningkat bila didapatkan di atas 250/ml dalam darah tepi (Felarca, 1967). Infestasi parasit cacing dianggap negatif bila tidak didapatkan telur cacing pada tiga kali pemeriksaan tinja selama tiga hari berturut-turut dengan metode konsentrasi.

Seorang penderita asma bronkhial dapat dimasukan dalam penelitian apabila memenuhi persyaratan sebagai berikut (Chai dkk., 1975) :

- tidak dalam serangan sesak
- dalam waktu 24 jam sebelumnya tidak minum obat bronkhodilatator, antihistamin, kortikosteroid, sodiunkromoglikat
- tidak mempunyai tekanan darah tinggi (tekanan darah waktu istirahat tidak melebihi 160/95 mm Hg)
- tidak menderita infestasi parasit cacing
- secara radiologik tidak ada tanda-tanda koch pulmonum
- tidak menderita payah jantung
- kapasitas vital paru tidak boleh kurang dari 80% kapasitas vital paru yang diduga ('predicted value')
- penderita cukup kooperatif

Syarat yang sama harus dipenuhi oleh penderita rinitis dan urtikaria.

II.1.2. Alat untuk penelitian

Penelitian dilakukan dengan mempergunakan spirometer dan spirograf dari Lode seri D 75 yang dihubungkan dengan alat tes alergi (Allergie test instrumenten) dari Lode. Semuanya buatan Negeri Belanda. Kemudian alat ini dihubungkan dengan dua buah tabung. Yang satu berisi O₂ murni yang dialirkan dengan kecepatan 1 $\frac{1}{4}$ /menit, sedang yang satunya lagi berisi udara kering

yang dialirkan dengan kecepatan 8L/menit. Untuk mengukur kapasitas vital paru dan FEV₁ (Forced Expiratory Volume in One second) yang diduga dipergunakan nomogram dari Morris yang dikeluarkan oleh The Oregon Thoracic Society, dimana nomogram telah dikoreksi terhadap umur, tinggi badan dan jenis kelamin. Untuk pengukuran waktu dipergunakan stop watch, sedang berat badan ditimbang dengan timbangan badan manusia yang dilengkapi alat pengukur tinggi badan. Tekanan darah diukur dengan tensimeter air raksa di lengan.

II.1.3. Tes kulit

Tes kulit dilakukan dengan cara tes tusuk pada bagian volar lengan bawah, dengan mempergunakan larutan tungau (*Dermatophagoides pteronyssinus*) 1000 NU/ml buatan Laboratorium Diephuis Groningen Negeri Belanda. Sebagai bahan pelarut adalah larutan Coca yang terdiri dari NaCl 25 g, NaHCO₃ 13,75 g, phenol 20 cc dalam 1 liter air. Sebagai tes pembanding negatif dipergunakan pelarut tersebut, sedang tes pembanding positif dipergunakan larutan histamin 0.1 mg/ml dan 0.1 mg/ml komponen 48/30, yaitu suatu bahan yang dapat merangsang pelepasan histamin oleh sel mast dan basofil secara non imunologik. Sebelum tes kulit dilakukan, kulit dibersihkan dengan alkohol 70%. Kemudian ekstrak alergen diteteskan pada kulit secara berderet-deret dengan jarak 2cm. Dengan mempergunakan "vaccino styl" dilakukan penusukan berulang-ulang pada tetesan ekstrak dengan hati-hati tanpa menimbulkan perdarahan. Pembacaan tes dilakukan 20 menit kemudian, dengan mengukur penampang urtika dalam milimeter pada dua arah yang saling tegak lurus. Hasilnya dijumlah lalu dibagi dua. Hasil dikatakan positif apabila terdapat urtika dengan penampang paling sedikit 3 milimeter lebih besar dari pada urtika tes pembanding negatif.

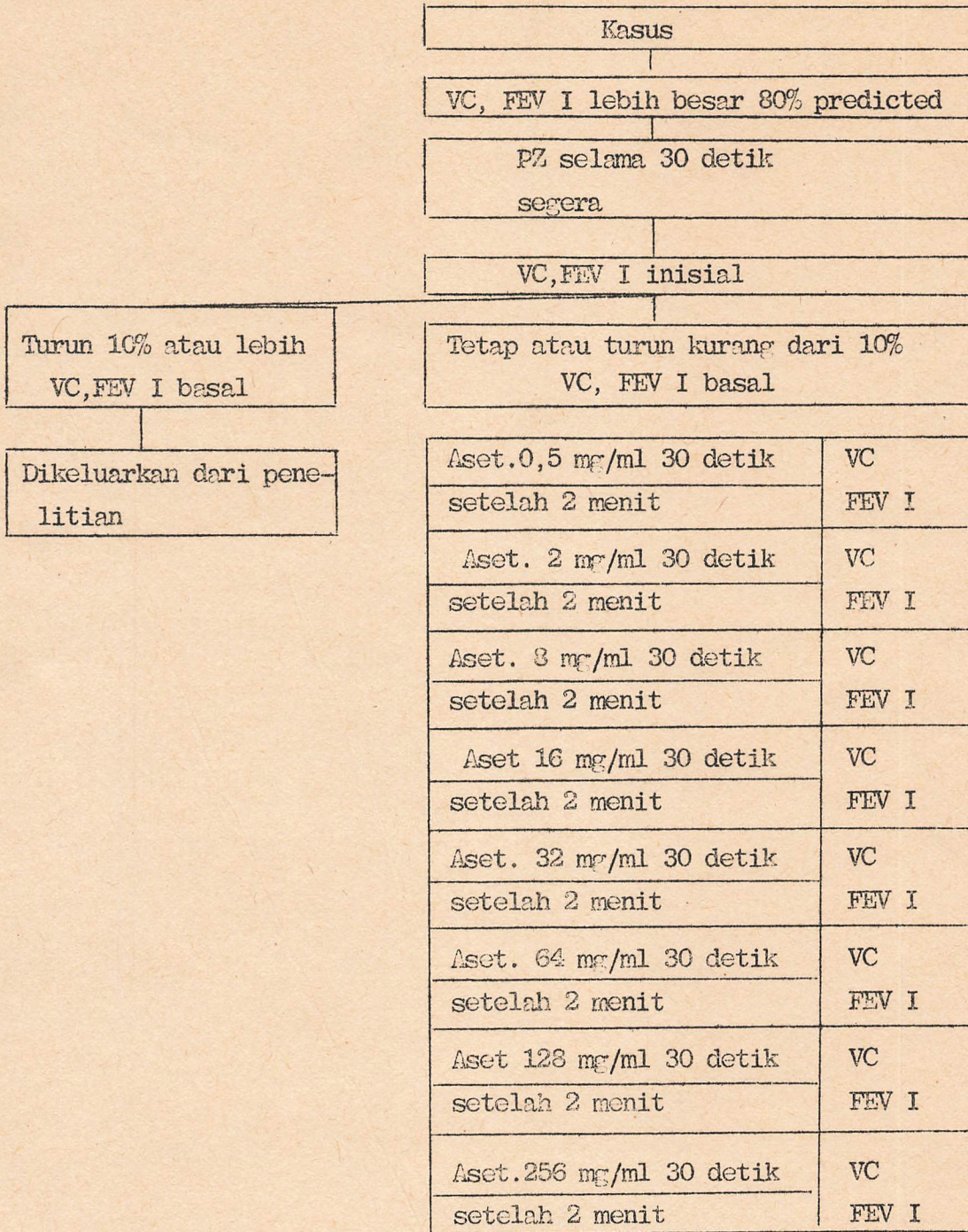
II.1.4. Tes inhalasi bronkhial

Metode yang dipakai sama dengan metode yang dipakai di Bagian Alergi Klinik Penyakit Dalam R.S. Akademik Groningen Negeri Belanda. Sebagai bahan

tes inhalasi adalah larutan asetilkholin yang dibuatkan oleh Bagian Farmasi R.S. dr. Sutomo, dengan kadar larutan mulai dari 0.5 mg/ml, 2 mg/ml, 8 mg/ml, 16 mg/ml, 32 mg/ml, 64 mg/ml, 128 mg/ml, 256 mg/ml. Sebagai bahan pelarut adalah larutan garam fisiologik. Untuk menjaga kemungkinan serangan sesak waktu dilakukan penelitian, disiapkan obat-obatan seperti adrenalin, aminofilin antihistamin, kortikosteroid, isoproterenol aerosol dan semprit injeksi. Bila penderita telah memenuhi persyaratan di atas, penderita dilakukan tes kulit dengan cara seperti di atas. Kemudian dilakukan tes inhalasi bronkhial dengan asetilkholin yang caranya seperti bagan terlampir.

BAGAN PELAKSANAAN TES INHALASI BRONKHIAL DENGAN ASETILKPOLIN

Menurut cara yang dipakai di Bagian Alergi Klinik Penyakit Dalam R.S. Akademik Groningen Negeri Belanda



TITIK AKHIR TES INHALASI

Penelitian diakhiri bila telah tercapai penurunan dari FEV I sebesar 20% atau lebih dari FEV I inisial atau sampai dengan konsentrasi 256 mg/ml. Kemudian penderita diberi isoproterenol aerosol sebanyak 2 kali semprotan untuk menghindari kemungkinan serangan sesak.

NILAI AMBANG ASETILKHOLIN

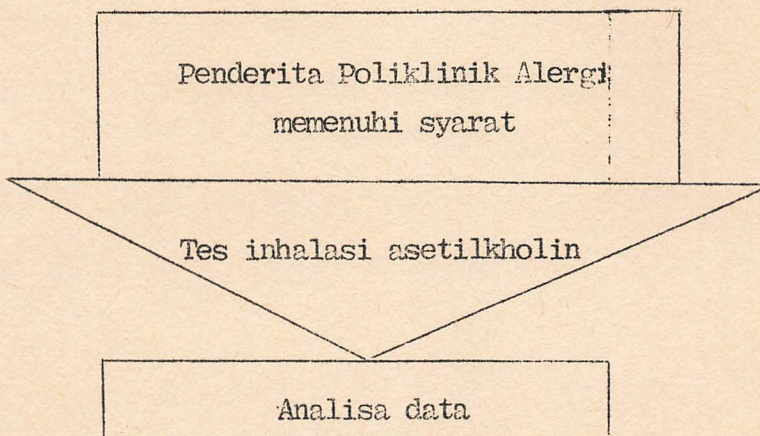
Nilai ambang asetilkolin adalah kadar asetilkolin yang terkecil yang dapat menurunkan FEV I sebesar 20% atau lebih dari FEV I inisial. Tes dikatakan positif bila nilai ambang asetilkolin 128 mg/ml atau kurang, dan tes dikatakan negatif bila nilai ambangnya 256 mg/ml.

II.1.5. Analisa statistik

Data-data yang didapat dianalisa secara statistik dengan metode tes kwadrat Chi ("Chi² test") dengan koreksi Yates dan student t-test. Perbedaan dianggap bermakna bila didapatkan p lebih kecil dari 0.05.

II.1.6. Protokol penelitian

Penelitian dilakukan secara prospektif observasional



II.2. HASIL PENELITIAN

Selama periode Mei sampai dengan November 1982 telah dilakukan tes inhalasi bronkhial dengan larutan asetilkholin terhadap 51 penderita yang terdiri dari 21 penderita rinitis, 18 penderita asma bronkhial dan 12 penderita urtikaria. Tidak seorangpun yang menunjukkan efek samping yang memerlukan obat-obatan darurat atau tindakan khusus. Juga tidak ada laporan timbulnya serangan setelah penderita di rumah.

II.2.1. Prevalensi Hiperreaktivitas bronkhus pada penderita rinitis, asma bronkhial, dan urtikaria

Hasil tes inhalasi bronkhial dengan larutan asetilkholin pada penderita rinitis, asma bronkhial dan urtikaria adalah sebagai berikut :

TABEL I. PREVALENSI HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS PADA PENDERITA RINITIS, ASMA BRONKHIAL, DAN URTIKARIA

Hiperreaktivitas bronkhus	Rinitis n=21	Asma n=18	Urtikaria n=12
Positif	5 (23.8%)	15 (83.3%)	1 (8.3%)
Negatif	16 (76.2%)	3 (16.7%)	11 (91.7%)

Dari TABEL I tampak 83.3% dari penderita asma bronkhial menunjukkan hiperreaktivitas bronkhus positif, sedang pada penderita rinitis hanya 23.8% dan penderita urtikaria 8.3%. Perbedaan itu secara statistik sangat bermakna

$$(\chi^2 \text{ koreksi Yates} = 17.56, p < 0.001)$$

II.2.2. Hubungan antara reaksi atopi kulit terhadap tungau dengan hiperreaktivitas bronkhus.

Dari hasil tes reaksi atopi kulit terhadap tungau dan hasil tes hiperreaktivitas bronkhus didapatkan data-data sebagai berikut :

TABEL II. HUBUNGAN ANTARA REAKSI ATOPI KULIT TERHADAP TUNGAU DENGAN HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS

Hiperreaktivitas bronkhus	Reaksi atopi positif n = 31	Reaksi atopi negatif n = 20
Positif	17 (54.8%)	4 (20%)
Negatif	14 (45.2%)	16 (80%)

Tampak bahwa penderita dengan reaksi atopi kulit terhadap tungau positif mempunyai kecenderungan menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus dibandingkan dengan yang reaksi atopi kulitnya negatif. Perbedaan itu secara statistik bermakna (χ^2 koreksi Yates = 4.76, $p < 0.05$)

II.2.3. Hubungan antara kadar IgE total dalam serum, jumlah eosinofil darah tepi dengan hiperreaktivitas bronkhus

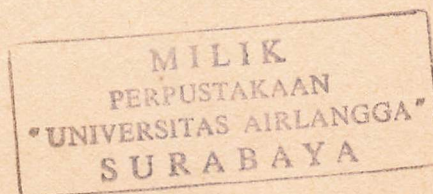
Hasil pemeriksaan kadar rata-rata IgE total dalam serum dan jumlah eosinofil darah tepi pada penderita dengan tes hiperreaktivitas bronkhus positif dan negatif adalah sebagai berikut :

TABEL III. HUBUNGAN ANTARA KADAR IgE TOTAL DALAM SERUM, JUMLAH EOSINOFIL DARAH TEPI DENGAN HIPERREAKTIVITAS BRONKHUS

Parameter	Hiperreaktivitas bronkhus positif n = 21	Hiperreaktivitas bronkhus negatif n = 30	Student t test
IgE total serum UI/ml	558.3 + 416.4	251.3 + 398.0	t = 2.66
Jumlah eosinofil darah tepi	339.8 + 186.5	244.4 + 131.3	t = 2.34

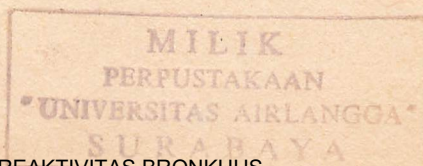
Tampak dalam TABEL III penderita dengan hasil tes hiperreaktivitas bronkhus positif mempunyai kadar IgE total dalam serum yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan penderita dengan hasil tes provokasi negatif. Perbedaan itu secara statistik bermakna ($t=2.66$, $p < 0.05$).

Demikian juga tampak bahwa penderita dengan tes provokasi positif mempunyai jumlah eosinofil yang lebih banyak dari pada penderita dengan hasil tes provokasi negatif. Perbedaan itu secara statistik juga bermakna ($t=2.34$, $p < 0.05$)



II.3. PEMBAHASAN

Diagnosa asma bronkhial tidaklah terlalu sukar bila penderita memberikan gejala-gejala klinis : wheezing, sesak, batuk-batuk, dan pada pemeriksaan tes faal paru menunjukkan adanya penyumbatan yang reversibel. Tetapi tidak jarang penderita itu hanya memberikan gejala berupa batuk-batuk saja atau perasaan penuh di dada, sedangkan tes faal paru masih normal. Gejala-gejala tersebut merupakan gejala umum dari penyakit kardiopulmoner, Penyakit asma bersifat episodik sehingga dalam evolusi tidak jarang gejala klinis, fisis, maupun pemeriksaan tes faal paru tidak menunjukkan kelainan. Tetapi satu hal yang tetap dan dapat ditunjukkan pada 99% - 100% penderita asma bronkhial yaitu adanya hiperreaktivitas bronkhus yang meningkat (Townley, 1979). Hal ini dapat ditunjukkan dengan melakukan tes inhalasi bronkial dengan asetilkolin. Tes ini telah lama dipakai dan ternyata mudah mengerjakannya, tidak memerlukan alat dan biaya yang banyak serta efek samping yang sangat minimal. Hasilnyapun cukup baik untuk menunjang menegakan diagnosa penyakit asma bronkial, terutama yang asimtomatik di luar serangan (Parker dkk., 1965). Dalam suatu simposium tentang tes inhalasi bronkial baru-baru ini, telah diputuskan bahwa tes inhalasi bronkial dengan asetilkholin yang positif merupakan salah satu komponen dari definisi asma bronkhial (Townley, 1979). Tes inhalasi bronkial ini disamping untuk membantu menegakan diagnosa asma, dapat pula dipakai untuk menduga kemungkinan adanya asma pada penderita yang belum memberikan gejala klinis sama sekali. Farr dkk. (1973); Mc Fadden dkk. (1975), membuktikan pada penderita yang klinis maupun tes faal paru menunjukkan dengan jelas adanya penyakit asma pada waktu serangan, sedang di luar serangan mereka hanya memberi gejala batuk - batuk atau sesak yang ringan tanpa disertai gangguan tes faal paru, ternyata mereka semua sudah menunjukkan tes inhalasi bronkial dengan asetilkholin yang positif.



Carrao dkk. (1979) mendapatkan pada penderita yang tidak jelas adanya asma, tetapi mempunyai keluhan batuk yang berulang ulang, adanya riwayat atopi dalam keluarga, ternyata tes inhalasi bronkial dengan asetilkolin positif. Keluhan batuk itu hilang bila diberi bronkodilatator dan akan kembali lagi bila obat dihentikan. Adanya hiperreaktivitas bronkus dapat pula ditunjukkan dengan melakukan tes inhalasi bronkial dengan histamin.

Hargreave dkk. (1981) mendapatkan adanya korelasi yang erat antara hasil tes inhalasi bronkial dengan larutan histamin dan dengan larutan asetilkolin.

Parker dkk. (1965) mendapatkan pada 20 penderita asma bronkial semuanya menunjukkan tes inhalasi bronkial dengan asetilkolin yang positif. Tujuh diantara 8 penderita yang diikuti selama 8 tahun, dan selama itu tidak pernah mendapatkan serangan, ternyata tes inhalasi tetap positif. Dua puluh penderita "hay fever" yang diteliti, 2 diantaranya menunjukkan tes yang positif dengan nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan penderita kontrol. Tetapi perbedaannya secara statistik tidak bermakna.

Townley dkk. (1965) mendapatkan 57% penderita hay fever dan hampir 100% penderita asma menunjukkan tes yang positif terhadap asetilkolin. Tidak seorangpun diantara kontrol menunjukkan tes yang positif. Sarjana yang sama dalam tahun 1975 (Townley dkk., 1975) mendapatkan 10,5% penderita kontrol, 56% penderita hay fever, 82,3% penderita asma lama dan 100% penderita asma baru, menunjukkan tes inhalasi bronkial dengan asetilkolin yang positif. Secara statistik perbedaannya terhadap kontrol ternyata bermakna.

Cockcroft dkk. (1977) telah mengadakan penelitian terhadap 307 penderita yang terdiri dari 35 kontrol, 16 penderita asma alergi yang asimtomatis, 140 penderita asma yang aktif, 23 penderita rinitis tanpa ada keluhan lainnya, 63 penderita rinitis dengan keluhan dada, dan 30 penderita dengan keluhan batuk. Didapatkan 3% penderita kontrol, 69% penderita asma alergi, 100% penderita asma aktif 22% penderita rinitis tanpa keluhan lain, 40% penderita ri

nitis dengan keluhan dada dan 47% penderita batuk-batuk, tes inhalasi bronkial dengan histamin positif. Dibandingkan dengan kontrol, perbedaan itu bermakna. Penulis dalam penelitian ini mendapatkan 83.3% penderita asma bronkial, 23.8% penderita rinitis dan 8.3% penderita urtikaria menunjukkan hasil tes inhalasi bronkial dengan asetilkolin yang positif. Jadi prevalensi hiperreaktivitas bronkus pada penderita asma lebih tinggi dibandingkan dengan penderita rinitis dan urtikaria.

Secara statistik perbedaan itu sangat bermakna (χ^2 koreksi Yates = 17.56, $p < 0,001$). Hasil penelitian penulis ternyata tidak banyak berbeda dengan hasil penelitian sarjana-sarjana sebelumnya. Reaksi atopi kulit yang positif memberi petunjuk bahwa telah masuk ke dalam tubuh suatu alergen baik peroral maupun secara inhalasi. Pada penderita asma, terutama asma atopi, alergen inhalan merupakan faktor penting dalam menimbulkan hiperreaktivitas bronkus. Dari alergen inhalan debu rumah merupakan alergen yang terpenting (Chen, 1971; Sundoro, 1978; Tan, 1979).

Debu rumah sebetulnya terdiri dari bermacam-macam komponen alergen, baik organik maupun inorganik, dimana masing-masing komponen itu mempunyai daya antigenitas sendiri-sendiri (Chen, 1971).

Diantara komponen itu ternyata tungau, *Dermatophagoides pteronyssinus* dan *D. farinae* merupakan komponen yang mempunyai daya antigenitas yang tertinggi (Warner, 1976; Murry dkk., 1983).

Cockcroft dkk. (1977) mendapatkan bahwa alergen dapat menaikkan hiperreaktivitas bronkus non spesifik.

Cockcroft dkk. (1979) dan Nathan dkk. (1979) mendapatkan adanya korelasi yang erat antara reaksi atopi kulit terhadap tungau dengan tes inhalasi bronkial terhadap tungau dan asetilkolin atau

histamin. Penderita dengan reaksi atopi kulit positif pada umumnya akan memberi hasil yang positif pula terhadap tes inhalasi bronkial dengan alergen dan asetilkolin atau histamin.

Penulis mendapatkan 54.8% penderita dengan reaksi atopi kulit terhadap tungau, *D. pteronyssinus*, yang positif, memberikan hasil tes yang positif terhadap tes inhalasi bronkial dengan asetilkolin, sedangkan pada penderita dengan reaksi atopi kulit terhadap tungau negatif hanya 20%. Perbedaan ini secara statistik bermakna (χ^2 koreksi Yates = 4.76, $p < 0,05$). Jadi penderita dengan reaksi atopi kulit terhadap tungau yang positif cenderung mempunyai bronkus yang hiperreaktif.

Kadar IgE total dalam serum orang normal non atopi sangat rendah. Kadar itu dapat naik sampai beberapa ratus kali apabila mendapat rangsangan dengan bahan spesifik (Barbee, 1981).

Penderita dengan status atopi (Johansson, 1966), dan penderita dengan infeksi parasit (Heiner, 1970) akan mempunyai kadar IgE total yang lebih tinggi dari normal. Dengan demikian tingginya kadar IgE total serum, bila penyebab infeksi parasit dapat disingkirkan, dapat dipakai sebagai seleksi pendahuluan untuk menentukan status atopi seseorang.

Johansson (1966) mendapatkan kadar rata-rata IgE total pada penderita asma atopi adalah 700 ng/ml, sedang asma non atopi adalah 180-350 ng/ml.

Muranaka dkk. (1974) mendapatkan bahwa kadar IgE total pada penderita asma akut dan asma dalam remisi tidak terdapat perbedaan yang bermakna, walaupun pada penderita asma dalam remisi telah terjadi penurunan dari hiperreaktivitas bronkusnya. Didapatkan bahwa kadar IgE total serum pada penderita asma akut adalah 720 UI/ml, asma dalam remisi 481 UI/ml, sedang kontrol orang normal non atopi 163 UI/ml.

Dari hasil penelitiannya, Muranaka menarik kesimpulan bahwa penderita asma

mempunyai kecenderungan sebagai penderita dengan status atopi, walaupun sudah dalam remisi.

Barbee dkk. (1981) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa 40% penderita non atopi IgE total serum kurang dari 20 UI/ml, dan hanya sekitar 12% kadarnya lebih dari 200 UI/ml. Kadar rata-rata adalah 32 UI/ml.

Mahdi dkk. (1982) mendapatkan bahwa kadar IgE total serum penderita asma atopi sekitar 2400 UI/ml, sedang asma non atopi sekitar 325 UI/ml.

Penulis mendapatkan kadar IgE total serum penderita dengan hipereaktivitas bronkus positif sebesar 558.3 ± 416.4 UI/ml sedangkan penderita dengan hipereaktivitas bronkus negatif sebesar 251.3 ± 398.0 UI/ml. Perbedaan ini secara statistik bermakna ($t = 2.66$ $p < 0.05$). Nampaknya penderita dengan hipereaktivitas bronkus mempunyai kecenderungan sebagai penderita dengan status atopi. Dari data di atas tampak bahwa pada penderita dengan hipereaktivitas bronkus negatif, harga simpangan baku lebih besar dari pada harga rata-ratanya. Hal ini dapat terjadi karena harga IgE total pada penderita ini sangat bervariasi, dari sangat rendah yaitu 10 UI/ml hingga 1600 UI/ml. Akibatnya harga IgE akan terkumpul dalam 2 populasi, yaitu populasi dengan harga IgE akan terkumpul dalam 2 populasi, yaitu populasi dengan harga IgE tinggi (lebih dari 250 UI/ml). Sebagai akibat harga rata-rata untuk seluruh populasi terletak diantara harga rata-rata IgE kelompok rendah dan IgE kelompok tinggi, dengan simpangan baku lebih besar dari harga rata-rata itu.

Adanya eosinofilia pada seseorang sering dikaitkan dengan penyakit alergi atau infestasi cacing.

Van der Lende (dikutip : Burrow dkk., 1980) mendapatkan adanya hubungan yang erat antara eosinofilia dengan beberapa penyakit jalan nafas antaranya penyakit asma.

Orie dkk. (dikutip : Burrows dkk. 1980) mengajukan hipotesa bahwa timbulnya penyakit asma tergantung ada tidaknya "asthmatic predisposition". Yang di-

maksud asthmatic predisposition adalah adanya hiperreaktivitas bronkus dan eosinofilia. Horn dkk. (1975) mendapatkan bahwa jumlah eosinofil darah tepi dapat dipakai untuk mendiagnosa asma bronkhial dan untuk mengadakan evaluasi hasil pengobatan dengan preparat steroid. Adanya eosinofilia menunjukkan adanya asma bronkhial yang masih aktif, bila penyebab lain dari eosinofilia seperti infestasi dengan parasit cacing dapat disingkirkan. Penurunan dari jumlah eosinofil setelah pengobatan dengan preparat steroid menunjukkan keberhasilan dari pengobatannya.

Berapa jumlah yang pasti dari eosinofil darah tepi pada orang normal non atopi, masih susah ditentukan.

Felarca dan Lowell (1967) mendapatkan jumlah tertinggi dari penderita non atopi adalah 250/cc.

Horn dkk. (1975) mendapatkan untuk orang normal non atopi jumlah eosinofil darah adalah 122 ± 74 /cc, sedang pada penderita asma paling tidak 350/cc.

Burrows dkk. (1980) mendapatkan bahwa 26% penderita atopi mempunyai eosinofil kurang dari 100/cc. Konsentrasi yang sama didapatkan pada 59% penderita non atopi. Perbedaan itu secara statistik bermakna. Penulis mendapatkan jumlah eosinofil pada penderita yang tes provokasi bronkhialnya positif, sebesar 339.8 ± 136.5 , sedang yang tes provokasi negatif sebesar 244.4 ± 131.3 . Perbedaan ini secara statistik bermakna ($t = 2.34$, $p < 0.05$).

Dari sini dapat ditarik kesimpulan bahwa penderita dengan eosinofilia mempunyai kecenderungan untuk menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkus.

Jadi penelitian penulis menyokong pendapat bahwa eosinofilia dapat dipakai sebagai petunjuk akan adanya penyakit asma, asal faktor-faktor lain yang dapat menimbulkan eosinofilia disingkirkan.

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

Salah satu karakteristik dari penderita asma bronkhial adalah adanya kenaikan kepekaan dari jalan nafas terhadap rangsangan fisik, khemik, dan farmakologik. Keadaan ini disebut sebagai hiperreaktivitas bronkhus dan telah diusulkan sebagai salah satu komponen diagnosa kriteria dari asma. Manifestasi klinik dari hiperreaktivitas bronkhus berupa adanya penyempitan jalan nafas akibat kontriksi bronkhus. Keadaan ini dapat dijumpai pada 99% - 100% penderita asma bronkhial. Adanya hiperreaktivitas bronkhus dapat ditunjukkan dengan melakukan tes inhalasi bronkhial dengan larutan asetilkholin atau histamin. Bila persiapan tes ini dilakukan dengan cukup baik dan dikerjakan dengan hati-hati dan dengan cara yang konstan, maka tes ini merupakan tindakan yang aman, mudah, murah dan hasilnya cukup memuaskan. Selama periode bulan Mei sampai dengan November 1982 telah dikerjakan tes inhalasi dengan asetilkholin terhadap 21 penderita rinitis, 18 penderita asma bronkhial dan 12 penderita urtikaria. Tidak seorangpun menunjukkan efek samping yang serius, baik selama maupun sesudah tes dikerjakan. Hasil tes menunjukkan 23.8% penderita rinitis, 83.3% penderita asma bronkhial, dan 8.3% penderita urtikaria mempunyai bronkhus yang hiperreaktif. Penderita dengan reaksi atopi kulit terhadap tungau positif, yang mempunyai kadar IgE total dalam serum tinggi, serta yang menunjukkan adanya eosinofilia, mempunyai kecenderungan untuk menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus. Dari penelitian ini dapat diambil beberapa kesimpulan:

1. tes inhalasi bronkhial dengan asetilkholin merupakan tindakan yang aman, mudah, murah dan sangat berguna
2. tindakan ini dapat dipakai untuk membantu menegakan diagnosa penyakit asma bronkhial, karena lebih dari 80% penderita asma di luar serangan menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus
3. ada tendensi penderita dengan status atopi untuk menunjukkan adanya hiperreaktivitas bronkhus
4. adanya eosinofilia dapat dipakai sebagai petunjuk akan adanya asma, bila penyebab lain yang dapat menimbulkan eosinofilia dapat disingkirkan.

SUMMARY AND CONCLUSION

One of the characteristic features of asthma is the increase of sensitivity of the airway to physical, chemical, and pharmacologic stimuli. This condition is known as hyperreactivity of the bronchus and has been proposed as one of the diagnostic criteria. This airway hyperreactivity is manifested by bronchoconstriction and can be demonstrated in 99% to 100% of asthmatic subjects. The existence of airway hyperreactivity can be shown by performing an acetylcholine or histamine test. If properly done this procedure is a safe, simple, cheap, and useful laboratory test. During the period of May through November 1982 an acetylcholine inhalation test on 21 rhinitis, 18 asthmatic, and 12 urticaria subject was performed. The results showed that 23.8% of the rhinitis, 83.3% of the asthmatic, and 8.3% of the urticaria subjects demonstrated airway hyperreactivity. Subjects with positive skin test, high level of total IgE, and eosinophilia had the tendency to show airway hyperreactivity. It can be concluded therefore that :

1. acetylcholine inhalation test is a safe, simple, cheap, and highly reproducible laboratory test
2. this procedure can be used to establish the diagnosis of asthma, because more than 80% of asthmatics in the absence of symptoms, demonstrated airway hyperreactivity
3. there is a tendency of airway hyperreactivity among the atopic subjects
4. eosinophilia can be used as a guide of the existence of asthma, if other factors increasing the total eosinophil count can be excluded.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adolphson, R.L., Abern, S.B., Townley, R.G. (1971). Human and guinea pig respiration muscle. *J. Allergy*. 47, 110.
2. Altman, L.C. (1981). Basic Immune Mechanisms in Immediate Hypersensitivity. *Med. Clin. North. Am.* 65, 941.
3. BARBEE, R.A., Halonen, M., Lebowitz, M., Burrows, B. (1981). Distribution of IgE in a community population sample; correlation with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 68 (2), 106.
4. Boushey, H.A., Holtzman, M.J., Sheller, J.R., Nadel, J.A. (1980). Bronchial hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 121, 389.
5. Burnstock, G., Costa, M. (1973). Inhibitory innervation of the gut. *Gastroenterology* 64, 141.
6. Burrows, B., Hasan, F.M., Barbee, R.A., Halonen, M., Lebowitz, D. (1980). Epidemiologic observation on eosinophilia and its relation to respiratory disorders. *Am. Rev. Respir. Dis.* 122, 709.
7. Chai, H., Farr, R.S. (1975). Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 56 (4), 323.
8. Chen, C. (1971). The significance of house dust in the etiology of bronchial asthma in Taiwan. *J. Med. Taiwan.* 26, 45.
9. Cockcroft, D.W., Ruffin, R.E., Dolovich, J., Hargreave, F.E. (1977). Allergen induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin. Allergy.* 7, 503.
10. Cockcroft, D.W., Ruffin, E.E., Frith, P.A., Cartier, A., Juniper, E.F., Dolovich, J., Hargreave, F.E. (1979). Determinants of allergen induced asthma; dose of allergen, circulating IgE antibody concentration, and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 120, 1053.
11. Corrao, W.M., Braman, S.S., Irwin, R.S. (1979). Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 300, 633.

12. Crema, A., del Tacca, M., Frigo, G.M., Lacchini, S. (1968). Present of non adrenergic inhibitory system in the human colon. *Gut* 9, 633.
13. Egglestone, P.A. (1979). A comparison of the asthmatic response to methacholine and exercise. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 63 (2), 104.
14. Empey, D.W., Laitenen, L.A., Jacobs, L., Gold, W.M., Nadel, J.A. (1976). Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113, 131.
15. Farr, R.S., Kapetzky, M.T., Spector, S.L. (1973). Asthma without wheezing. *Chest* 63 (Suppl), 64.
16. Felarca, A.B., Lowell, F.C. (1967). The total eosinophil count in a non atopic population. *J. Allergy.* 40 (1), 16.
17. Fishel, C.W., Szentivany, A. (1963). The absence of adrenergic induced hyperglycemia in pertusis sensitized mice and its relation to histamine and serotonin hypersensitivity. *J. Allergy.* 34, 439.
18. Frick, O.L. (1980). Immediate hypersensitivity. In *Basic & Clinical immunology* Editors : Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L., and Wells, J.V. 3rd Edition. Lange Medical Publications Maruzen (Pte) Ltd, 1980, p. 274.
19. Frigo, G.M., del Tacca, M., Lecchini, S., Crema, A. (1973). Some observation on the intrinsic nervous mechanisms in Hirschsprung's disease. *Gut* 14, 35.
20. Fuch, E. (1981). *Bronchial asthma*. Ed. German Diagnostic Clinic Allergology Weisbaden. Wander Ltd. Berne, 1981.
21. Godfrey, S. (1977). *Bronchial asthma*. In *Asthma* Editors : Clark, T.J.H., and Godfrey, S. Shapman and Hall, London, 1977, p. 56.
22. Hahn, H.L., Wilson, A.G., Graft, P.D., Fischers, S.P., Nadel, J.A. (1978). Interaction between serotonin and efferent vagus nerve in dog lungs. *J. Appl. Physiol.* 44, 144.

23. Hargreave, F.E., Fyand, G., Thomson, N.C., O'byrne, P.M., Latimer, K., Juniper, D.F., Dolovich, J. (1981). Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma : measurement and clinical significance. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 68 (5), 347.
24. Heiner, D.C., Rose, B. (1970). Elevated level of IgE in conditions other than classical allergy. *J. Allergy.* 45, 30.
25. Henderson, W.R., Shelhamer, J.H., Reingold, D.B., Smith, L.F., Evans, R. III, Kaliner, M. (1979). Alpha adrenergic hyperresponsiveness in asthma. *N. Eng. J. Med.* 300, 642.
26. Horn, B.R., Robin, E.D., Theodore, J., van Kessel, A. (1975). Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 292, 1152
27. Horton, D.J., Suda, W.L., Kinsman, R.A., Souhrada, J., Spector, S.L. (1978). Bronchoconstrictive suggestion in asthma : a role for airways hyperreactivity and emotions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 117, 1029.
28. Johansson, S.G.O., Uppsala, M.B. (1967). Raised level of new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* II, 951.
29. Kerr, J.W., Govindaraj, M., Pattel, K.R. (1970). Effect of alpha receptor blocking drugs and disodium cromoglycate on histamine hypersensitivity in bronchial asthma. *Br. Med. J.* 2, 139.
30. Lam, S., Wong, R., Young, R. (1979). Non specific bronchial reactivity in occupational asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 63(1), 28.
31. Mahdi, D.H., Konthen, P.G., Ali, M., Setiabudi, I., Donoseputro, M., (1982). Kadar IgE pada asma bronkhial. Dalam Simposium asma bronkhial. Editor : Suraatmaja, S., Santoso, H. Bagian Ilmu Kesehatan Anak F.K. Udayana & Peralumni Cabang Bali, Denpasar, 1982.
32. Makino, S. (1966). Clinical significance of bronchial sensitivity to acetylcholine and histamine in bronchial asthma. *J. Allergy.* 38, 127.

33. Mc. Fadden, E.R. Jr. (1975). Exertional dyspnea and cough as prelude to acute attack of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 292, 555.
34. Muranaka, M., Suzuki, S., Miyamoto, T., Okumura, H., Takeda, K., Makino, S. (1974) Bronchial reactivities to acetylcholine and IgE level in asthmatic subject after long term remission. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 54 (1), 12.
35. Murray, A.B., Ferguson, A.C., Morrison, B.J. (1983). Diagnosis of house dust mite allergy in asthmatic children : what constitutes a positive history? *J. Allergy. Clin. Immunol.* 71 (1) Part I, 21.
36. Nathan, R.A., Kinsman, R.A., Spector, S.L., Horton, D.J. (1979). Relationship between airways response to allergen and non specific bronchial reactivity *J. Allergy. Clin. Immunol.* 64 (6) Part I, 491.
37. Orchek, J., Gayrard, P., Grimaud, Ch., Charpin, J. (1975). Effect of beta adrenergic blockade on bronchial sensitivity to inhaled acetylcholine in normal subjects. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 55, 164.
38. Orchek, J., Gayrard, P., Smith, A.P., Grimaud, C., Charpin, J. (1977). Airway response to carbacol in normal asthmatic subjects. *A. Rev. Respir. Dis.* 115, 957.
39. Parker, C.D., Bilbo, R.E., Reed, C.E. (1965). Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch. Intern. Med.* 115, 452.
40. Parker, C.W. (1979). Prostaglandin and slow-reacting substance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 63, 11
41. Patel, K.R., Kerr, J.W., Mc Donald, E.B., Mc Kenzie, A.M. (1976). The effect of thymoxamine and cromolyn sodium on post exercise bronchoconstriction. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 57, 285.
42. Piper, P.J. (1977). Prostaglandin, Allergy and Clinical Immunology. *Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford*, 1977, 137.
43. Ploy-Song-Sung, U., Corbin, R.P., Engel, L.A. (1978). Effect of intravenous histamine on lung mechanics in man after beta blockade. *J. Appl. Physiol* 44, 690.

44. Reed, C.E., Townley, R.G. (1978). Asthma classification and pathogenesis. In Allergy. Principles and Practice Vol II Editors : Middleton, E., Reed, C.H., and Ellis, E.F. The C.V. Mosby Company. Sain Louis, 1978, 659.
45. Richardson, J., Bouchard, T. (1975). Demonstration of a non adrenergic inhibitory nervous system in the trachea of guinea J. Allergy. Clin. Immunol. 56, 473.
46. Richardson, J., Beland, J. (1976). Non adrenergic inhibitory nervous system in human airway. J. Appl. Physiol. 41, 674.
47. Scanding, J.G. (1977). Definition and clinical categories of asthma. In Asthma. Editors : Clark, T.J.H., and Godfrey, S. Champman and Hall. London.
48. Spector, S.L., Farr, R.S. (1975). Comparison of methacholine and histamine inhalations. J. Allergy. Clin. Immunol. 56, 308.
49. Spector, S.L., Farr, R.S. (1976). Atopy reconsidered. Clin. Allergy. 6, 83.
50. Stevenson, D.D., Mathison, D.A., Tan, M.E., Vaughan, J.R. (1975). Provoking factors in bronchial asthma. Arch. Intern. Med. 135, 777.
51. Sundaru, H., Bratawidjaja, K., Sulistijo, H. (1978). Skin prick test pada penderita asma bronchialis. Naskah Lengkap KOPAPDI IV Medan, 1978.
52. Szentivanyi, A. (1968). The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J. Allergy. 42, 203.
53. Takizawa, T., Thuribeck, W.M. (1971). Muscle and mucous gland size in major bronchi of patients with chronic bronchitis, asthma and asthmatic bronchitis. Am. Rev. Respir. Dis. 104, 331.
54. Tan, W.C., Teoh, P.C. (1979). An analysis of skin prick test reaction in asthmatic in Singapore. Ann. Allergy. 43, 44.
55. Terr, A.I. (1980). Allergic disease. In Basic & Clinical Immunology Editors : Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L. and Wells, J.V. 3rd Edition. Lange Medical Publication Maruzen (Pte) Ltd. 1980, p 513.

56. Townley, R.G., Dennis, M., Itkin, I.H. (1965). Comparative action of acetyl-
betamethulcholine, histamine, and pollen antigens in subjects with hay -
fever and patients with bronchial asthma. *Allergy. Clin. Immunol.* 36 (2), 117-
121.
57. Townley, R.G., Ryo, U.Y., Kolotkin, B.M., Kang, B. (1975). Bronchial sensiti-
vity to methacholine in current and former asthmatic and rhinitis patients
and controle subjects. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 56 (6), 429.
58. Townley, R.G., Mc Geady, S., Bewtra, A. (1976). The effect of beta adrener-
gic blockade on bronchial sensitivity to acethyl betamethacholine in nor-
mal and allergic rhinitis subjects. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 57, 358.
59. Townley, R.G., Bewtra, A.K., Nair, N.M. (1979). Methacholine inhalation cha-
llenge studies. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 64, 569.
60. Warner, J.O. (1976). Significance of late reaction after bronchial chele-
nge with house dust mite. *Arch. Dis. Child.* 51, 905.
61. Warrin, R.P., Champion, R.H. (1978). Urticaria. In *Immunological disease*
Vol II. Editors : Talmage, D.W., Santer, M., Rose, B. 3rd Edition. Little
Brown and Company. Philadelphia-London, 1978, p 929.
62. Widdicombe, J.G. (1977). Studies on afferent airways innervation. *AM. Rev.*
Respir. Dis. 115 (Suppl) 2, 99.

LAMPIRAN I. DATA PENDERITA

No.	Kelamin	Umur th	Diagnosa	DP 20 mg/ml	IgE total UI/ML	Eosinofil	RAM
1.	P	22	A	0.5	235	200	=
2.	L	14	A/R	256	1500	200	+
3.	P	26	U	256	45	100	-
4.	P	22	R/U	256	95	340	-
5.	L	21	A/R	8	950	330	+
6.	P	32	U	256	10	100	-
7.	P	32	A	2	560	350	+
8.	L	26	R	256	10	250	+
9.	P	17	R	128	300	150	+
10.	P	25	R	256	25	132	-
11.	P	24	U	256	86	165	-
12.	P	28	U	256	105	110	-
13.	L	30	R	256	105	110	-
14.	L	41	A	128	100	418	-
15.	P	28	A	256	330	451	+
16.	P	22	U	256	72	400	+
17.	P	41	U	256	83	330	-
18.	P	23	A	32	320	330	-
19.	L	44	A	132	460	350	+
20.	P	28	A/R	16	1000	206	+
21.	L	25	R	256	100	250	-
22.	P	40	U	256	430	385	-
23.	L	27	U	256	320	407	-
24.	L	34	U	256	310	250	+
25.	L	31	R	256	310	250	+
26.	P	25	R	256	245	300	-
27.	P	40	R	256	10	150	+
28.	P	33	R	16	300	450	+
29.	L	14	R	256	10	100	+
30.	P	32	U	256	150	50	-
31.	L	17	R	256	27	350	+
32.	P	28	A/R	8	930	350	+
33.	P	14	A	8	1100	776	+
34.	L	35	A/R	8	310	450	+
35.	L	32	A	2	890	330	+

No.	Kelamin	Umur th	Diagnosa	DP 20 mg/ml	IgE total UI/MI	Eosinofil	RAM
36.	L	58	A	16	180	200	+
37.	P	35	R	32	1080	800	-
38.	P	14	A	128	125	460	+
39.	P	40	U	256	115	154	-
40.	P	23	R	256	27	200	-
41.	L	46	R	256	27	55	+
42.	L	26	R	128	600	66	+
43.	P	37	R	128	1410	300	+
44.	P	43	A/R	2	75	250	+
45.	P	30	R	256	870	550	+
46.	P	34	A/R	256	1600	440	+
47.	P	19	R	256	370	300	-
48.	P	18	R	256	42	250	+
49.	P	18	R	256	340	275	+
50.	P	15	U	64	300	250	=
51.	P	20	A/R/U	16	100	220	+

Keterangan :

DP.20 : Dosis Provokasi 20, artinya dosis dari asetilkolin yang dapat menurunkan FEV I (Force Expiratory Volume in One second) sebesar 20% atau lebih dari FEV I inisial.

IgE : Immunoglobulin E

RAM : Reaksi Atopi kulit terhadap Mite (tungau, Dermatophagoides pteronyssinus).

A : Asma bronkiale

R : Rinitis

U : Urtikaria

L : Laki-laki

P : Perempuan

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
KOLEKSI KAMPUS UTARA
JL. DHARMAHUSADA 47, TELP. 44509
S U R A B A Y A

HARUS KEMBALI, TANGGAL

MILI
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS
S U R A B A Y A