

Nitrit Oksida Udara Ekspirasi (FeNO) pada Asma Eksaserbasi dan Tidak Eksaserbasi di Rumah Sakit Persahabatan

Arief Riadi Arifin*, Faisal Yunus*, Ratnawati*, Aria Kekalih**

* Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta

** Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Latar belakang : Nitrit oksida dideteksi pada udara ekspirasi yang secara fisiologis dilepaskan oleh sel epitel pembuluh darah paru, sel saluran pernapasan bawah, saluran pernapasan atas dan sinus paranasal. Kadar NO pada udara ekspirasi normal berada pada rentang 5-10 parts per billion (ppb); meningkat seiring dengan tingkat peradangan saluran pernapasan. Metabolisme NO juga terdeteksi pada aspirat cairan respirasi dan BAL. Saat ini NO digunakan sebagai penanda peradangan saluran pernapasan, terutama pada asma dapat digunakan sebagai alternatif tambahan diagnosis dan evaluasi pengobatan.

Metode : Penelitian ini menggunakan metode kohort prospektif. Pengambilan data dilakukan 2 kali, pada saat awal dan akhir penelitian. Penelitian dilakukan Januari - April 2012. Data dasar diambil pada saat eksaserbasi akut, termasuk pengukuran nilai VEP_1 dan FeNO. Pada kunjungan berikut, dilakukan pemeriksaan spirometri (VEP_1), FeNO, APE dan ACT. Kadar rata-rata FeNO diukur pada berbagai keadaan asma, akut, terkontrol sebagian dan tidak terkontrol. Data dianalisis dan dibandingkan dengan VEP_1 dan nilai APE untuk dibandingkan dengan derajat asma.

Hasil : 35 pasien mendapat tindak lanjut setelah 1 bulan, sebagian besar perempuan (77%). Rata-rata kadar FeNO pada asma eksaserbasi sedang adalah 61 ppb dan pada asma eksaserbasi adalah 69 ppb. Berdasarkan ACT, pasien asma terkontrol penuh memiliki kadar FeNO 20 ppb, 27 ppb pada asma terkontrol sebagian dan 50 ppb pada asma tidak terkontrol. Perbandingan nilai kadar FeNO pada keadaan eksaserbasi didapatkan rata-rata 68,51 ppb dan 31,37 ppb ketika keadaan tidak eksaserbasi. Rata-rata kadar FeNO pada asma terkontrol penuh berdasarkan ACT adalah 20 ppb pada 5 pasien, 27 ppb pada 21 pasien asma terkontrol sebagian dan 49 ppb pada 9 pasien asma tidak terkontrol.

Kesimpulan : Pada pasien asma eksaserbasi didapati kadar FeNO yang bervariasi. Terdapat perbedaan pada kadar rata-rata FeNO terhadap derajat kontrol asma. Didapatkan korelasi peningkatan kadar FeNO dan penurunan VEP_1 /prediksi pada keadaan non eksaserbasi. FeNO dapat digunakan untuk menilai derajat asma pada saat eksaserbasi dibandingkan menggunakan VEP_1 /prediksi. (*J Respir Indo. 2013; 33:40-9*)

Kata kunci : Kadar NO, asma eksaserbasi, asma non eksaserbasi.

Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Patients with Asthma Exacerbation and in Non Exacerbation at Persahabatan Hospital

Abstract

Background : Nitric oxide is detected in expired air which is physiologically released by epithelial cells of pulmonary vasculature, cells of lower respiratory tract, upper respiratory tract and paranasal sinuses. Levels in normal human expiratory air range from 5-10 parts per billion (ppb); which is increased with degree of inflammation in the respiratory tract. Metabolites of NO is also detected in the respiratory fluid aspirate and BAL. Currently NO is being used as a marker of airway inflammation, especially in asthma that can be used as an alternative to aid diagnosis and evaluate of treatment.

Methods : This is a prospective cohort study. Data retrieval is performed 2 times at the beginning and end of the study. Research carried out from January 2012 - April 2012. Baseline data were taken at the time of acute exacerbation which include FEV₁ & FeNO level. On following visit, spirometry, FeNO, PFR & ACT questionnaire were assessed. Average values of FeNO was measured in different states of asthma, acute, partly controlled and uncontrolled. The data were analyzed and compared with FEV₁ and PFR values to compare with the degree of asthma.

Results : A total of 35 patients were follow up after 1 month, mostly women (77%). Average FeNO levels of mild acute asthma was 61 ppb and in acute asthma were at 69 ppb. Based on ACT, fully controlled asthma patients had FeNO level at 20 ppb, 27 ppb partly controlled and uncontrolled by 50 ppb. At the FeNO level comparisons obtained during exacerbation average at 68.51 ppb and 31.37 ppb when no exacerbations. Average FeNO level of fully controlled asthma according to ACT was 20 ppb in 5 people, 27 ppb in 21 people with partially controlled asthma and 49 ppb in 9 people with uncontrolled asthma.

Conclusion : There are varying levels of FeNO in asthma patients during exacerbation. There are differences in average FeNO levels in each of the asthma control level. There is a considerable relationship between elevated levels of FeNO and decreased of FEV₁/predicted in the absence of exacerbations. FeNO can be used to assess the degree of asthma at the time exacerbation compared to using FEV₁/predicted. (*J Respir Indo. 2013; 33:40-9*)

Keywords : NO levels, asthma exacerbations, asthma non exacerbations.

PENDAHULUAN

Penggunaan nitrit oksida (NO) udara ekspirasi secara nasal telah berkembang selama 15 tahun terakhir dan telah terdapat lebih dari 1000 publikasi tentang ini. Pengertian tentang NO telah meningkat sebagai penanda inflamasi yang dapat memberikan kontribusi dalam penatalaksanaan penyakit paru, dan penggunaannya pada praktek sehari-hari telah direkomendasikan.¹ Nitrit oksida adalah molekul tua yang sederhana yang mungkin berpartisipasi sebagai *messenger* dalam evolusi. Sebelum tahun 1980 diketahui secara luas sebagai polutan yang dilepaskan oleh asap rokok dan terdapat sebagai hasil pembakaran gas kendaraan bermotor dan rokok sigaret. Pandangan tentang NO berubah pada tahun 1980-an dan NO dalam tubuh baru terungkap tahun 1987 dengan penemuan NO sebagai *endothelium derived relaxing factor* (EDRF). Penemuan tersebut selanjutnya merangsang muncul banyak penelitian yang membuktikan keberadaan NO pada berbagai fungsi tubuh termasuk pada saluran napas.²

Penelitian-penelitian tersebut menemukan bahwa FeNO pada pasien asma lebih tinggi dibandingkan kontrol dan FeNO pada pasien asma tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan asma yang terkontrol. Kadar NO udara ekspirasi juga ditemukan lebih rendah pada pasien asma setelah pemberian steroid. Kadar nitrit oksida dalam udara ekspirasi juga berkaitan dengan derajat inflamasi saluran napas. Pendapat yang berkembang saat ini bahwa NO dapat dijadikan sebagai salah satu petanda inflamasi saluran napas, terutama pada asma sehingga dapat dijadikan alternatif untuk membantu diagnosis dan evaluasi pengobatan.²

Asma merupakan penyakit kronik yang ditandai dengan inflamasi di jalan napas. Bukti bahwa inflamasi merupakan komponen asma ketika dilakukannya otopsi pasien asma pada jalan napas terdapat infiltrasi eosinofil, neutrofil, degranulasi sel mast, penebalan membran basalis, hilangnya integritas sel epitel, penyempitan lumen bronkus oleh mukus dan hiperplasia sel goblet. Beberapa penelitian menemukan senyawa inflamasi jalan napas dari biopsi spesimen

bronkus pasien asma termasuk asma persisten ringan.^{3,4}

Tiga macam bentuk NOS yaitu neuronal NOS (nNOS), iNOS, endotelial NOS (eNOS) yang dikenal berturut-turut sebagai NOS-1,2 dan 3.⁵⁻⁸ Molekul iNOS pada sel epitel respirasi terus diekspresikan oleh IFN- γ yang normal terdapat di sel epitel sistem respirasi. Interferon- γ akan menginduksi *prolong expression* iNOS, terutama di sel epitel. Enzim iNOS terutama diekspresikan pada limfosit T, makrofag dan sel epitel selain itu juga pada sel epitel alveolar tipe II, sel fibroblas paru, sel otot polos jalan napas dan vaskular, sel mast, endotel, neutrofil dan kondrosit serta dapat diinduksi oleh mediator endogen seperti sitokin dan kemokin serta faktor eksogen seperti toksin bakteri, infeksi virus, alergen, polutan lingkungan (ozon, stres oksidatif dan silika), hipoksia dan tumor. Enzim iNOS merupakan bentuk enzim NOS yang paling dominan di epitel jalan napas dan parameter utama nilai NO udara ekspirasi. Hal ini ditunjukkan oleh sinyal iNOS yang meningkat pada epitel jalan napas pasien asma dan menurun pada pasien yang telah mendapat terapi kortikosteroid.⁹⁻¹³

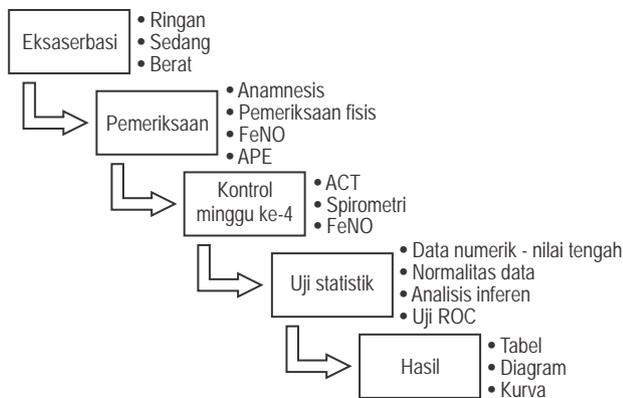
METODE

Tujuan penelitian secara umum adalah untuk mengetahui FeNO pada saat eksaserbasi dan tidak eksaserbasi. Selain itu secara khusus juga untuk mengetahui hubungan FeNO dengan *asthma control test* (ACT), FeNO dengan VEP₁ pada saat tidak eksaserbasi dan FeNO dengan APE pada saat eksaserbasi.

Penelitian ini menggunakan metode kohort prospektif. Lokasi penelitian adalah poli asma dan instalasi gawat darurat rumah sakit Persahabatan, Jakarta dan dilakukan mulai Januari sampai April 2012.

Cara kerja penelitian secara detail terlihat pada gambar 1. Sebagai populasi dan sampel adalah pasien asma eksaserbasi yang datang ke poli asma atau IGD RS Persahabatan. Sampel dihitung dengan rumus besar sampel data nominal pada perbandingan 2 rerata pada kelompok yang berpasangan.

Kriteria inklusi pasien asma eksaserbasi bila ditegakkan berdasarkan standar GINA 2010,



Gambar 1. Cara kerja penelitian

didiagnosis dengan asma eksaserbasi ringan, sedang dan berat, serta dapat dilakukan pemeriksaan dengan NIOX-MINO. Kriteria eksklusi adalah pasien perokok, pasien mempunyai riwayat merokok, dan serangan sesak selain karena asma.

HASIL

Penelitian ini mengumpulkan 40 pasien dengan yang berhasil diikuti selama 1 bulan adalah 35 orang subjek yang didominasi perempuan (77%). Tingkat pendidikan paling banyak adalah lulusan SMA (48,6%). Lebih dari 50% subjek merupakan ibu rumah tangga. Karakteristik lain diperlihatkan dalam tabel 1. Rata-rata usia subjek adalah $46,6 \pm 11,7$ tahun dengan kisaran antara 17 sampai tertua 67 tahun.

Penelitian ini mendapatkan pasien sebanyak 40 pasien yang datang dalam keadaan eksaserbasi namun yang dapat diikuti hanya 35 orang. Karakteristik derajat eksaserbasi dapat dilihat pada tabel 2.

Penelitian ini mendapatkan rerata FeNO pada masing – masing derajat asma eksaserbasi sebesar 54 ppb untuk derajat asma ringan, 81 ppb untuk derajat asma sedang.

Gambar 2 (*scatter plot*) menunjukkan bahwa pada kondisi asma akut terdapat kecenderungan bahwa semakin meningkat kadar FeNO maka APE-nya akan semakin menurun. Namun hasil uji korelasi Spearman mendapatkan bahwa tidak terdapat hubungan ($p=0,245$) dengan kekuatan korelasi yang lemah ($r=0,202$).

Diagram *boxplot* pada gambar 3 menunjukkan

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah	Persentase
Jenis kelamin		
Laki-laki	8	22,9%
Perempuan	27	77,1%
Tingkat pendidikan		
Tidak sekolah	3	8,6%
SD	3	8,6%
SLTP	5	14,3%
SLTA	17	48,6%
D3	1	2,9%
S1	6	17,1%
Pekerjaan		
Dokter	3	8,6%
Guru	1	2,9%
Ibu rumah tangga	20	57,1%
Mahasiswa	1	2,9%
Montir	1	2,9%
Ojek	1	2,9%
Pegawai	1	2,9%
Pelajar	1	2,9%
Perawat	1	2,9%
Swasta	4	11,4%
Wiraswasta	1	2,9%

Tabel 2. Derajat asma eksaserbasi

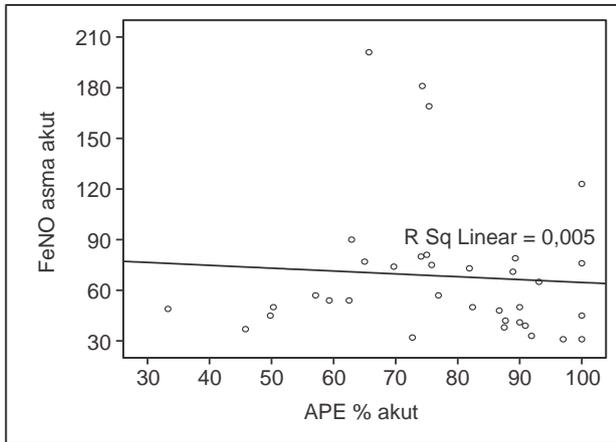
Karakteristik	n	%
Derajat asma eksaserbasi		
Ringan	18	51%
Sedang	17	49%

Tabel 3. FeNO terhadap derajat asma

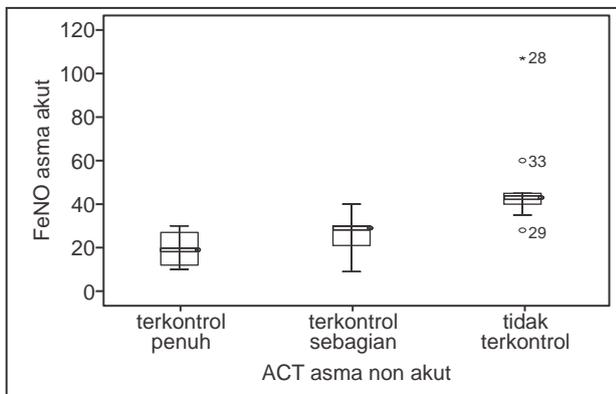
Karakteristik	Klasifikasi asma eksaserbasi	
	Ringan	Sedang
Kadar FeNO (ppb)		
Mean	55	81
Median	50	65
Minimum	31	32
Maximum	120	201

bahwa pada kondisi asma tidak eksaserbasi, kelompok asma terkontrol mempunyai kadar FeNO paling rendah dibandingkan kelompok yang lain. Kelompok asma tidak terkontrol merupakan kelompok dengan kisaran kadar FeNO tertinggi. Hasil uji statistik mendapatkan bahwa secara keseluruhan terdapat perbedaan bermakna antara ketiga kelompok tersebut. Hasil uji Mann Whitney mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan antara sesama kelompok terkontrol. Meskipun demikian antara semua kelompok menunjukkan perbedaan bermakna jika dibandingkan dengan kelompok asma tidak terkontrol, karena nilainya jauh lebih tinggi dibandingkan dua kelompok lainnya.

Hasil penelitian ini mendapatkan perbandingan



Gambar 2. Diagram *scatter plot* korelasi antara kadar NO udara ekspirasi dan APE pada kondisi asma eksaserbasi

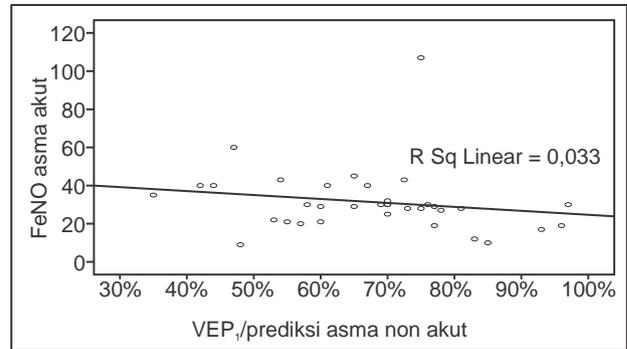


Gambar 3. Diagram *boxplot* perbandingan kadar FeNO pada asma tidak eksaserbasi berdasarkan ACT

Tabel 4. Pembagian asma berdasarkan ACT

Karakteristik	n	%
ACT asma tidak eksaserbasi		
Terkontrol penuh	5	14,3%
Terkontrol sebagian	21	60,0%
Tidak terkontrol	9	25,7%

penggunaan ACT terhadap kadar FeNO yaitu rerata kadar FeNO terhadap terkontrol penuh adalah 20 ppb, terkontrol sebagian adalah 27 ppb dan tidak terkontrol adalah 49 ppb. *Median* pada masing masing sebesar 19 ppb pada asma terkontrol, 20 ppb pada asma terkontrol sebagian dan 43 pada asma tidak terkontrol. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa secara keseluruhan terdapat perbedaan bermakna (uji Kruskal Wallis), namun pada perbandingan antara terkontrol penuh dan terkontrol sebagian tidak berbeda bermakna (uji Mann



Gambar 4. Diagram *scatter plot* korelasi antara kadar FeNO dan VEP, % pada kondisi asma tidak eksaserbasi

Whitney)

Grafik *scatter plot* pada gambar 4 menunjukkan bahwa pada kondisi asma tidak eksaserbasi terdapat kecenderungan bahwa semakin meningkat kadar FeNO maka VEP, % akan semakin menurun. Hal ini diperkuat dengan hasil uji korelasi Spearman juga mendapatkan bahwa terdapat hubungan ($p=0,036$) dengan kekuatan korelasi cukup ($r=-0,456$).

Diagram *boxplot* pada gambar 5 memperlihatkan perbandingan nilai kadar FeNO pada kondisi asma eksaserbasi dan tidak, yaitu *median* nilai kadar FeNO pada kondisi tidak ekaserbasi lebih rendah dibandingkan kondisi asma eksaserbasi. Analisis perbedaan rerata berpasangan non parametrik kemudian didapatkan nilai p uji Wilcoxon adalah $p < 0,001$. Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara nilai kadar FeNO udara ekspirasi pada pasien asma eksaserbasi dan setelah gejalanya tidak ada yaitu menjadi lebih rendah.

Penelitian ini juga mendapatkan hasil perbandingan kadar FeNO pada asma eksaserbasi dan pada saat tidak. Nilai *mean* dari perbandingan ini adalah 68,51 ppb pada asma eksaserbasi dan 31,37 ppb pada asma tidak ekaserbasi. *Median* didapatkan sebesar 54 ppb untuk asma ekaserbasi dan 29 untuk asma tidak eksaserbasi. Setelah dilakukan uji statistik Wilcoxon didapatkan nilai $p < 0,001$ yang artinya terdapat perbedaan bermakna.

Penilaian kemampuan FeNO untuk membedakan asma eksaserbasi dan tidak eksaserbasi dilakukan dengan pendekatan analisis ROC. Hasil analisis mendapatkan bahwa FeNO secara signifikan dapat

Tabel 5. Perbandingan nilai kadar FeNO pada asma tidak eksaserbasi berdasarkan ACT

Karakteristik	Terkontrol	Terkontrol sebagian	Tidak terkontrol	Hasil uji statistik
Kadar FeNO asma tidak eksaserbasi (ppb)				
<i>Mean</i>	20	27	50	Keseluruhan < 0,001 (KW)
<i>Median</i>	19	29	43	Terkontrol penuh - sebagian p = 0,121 (MW)
<i>Minimum</i>	10	9	28	Terkontrol sebagian - tidak terkontrol p = 0,001 (MW)
<i>Maximum</i>	30	40	107	Terkontrol penuh - tidak terkontrol p = 0,001 (MW)

(KW) uji Kruskal Wallis; (MW) uji Mann Whitey

membedakan asma eksaserbasi dan tidak ($p < 0,05$). *Area under the curve* (AUC) pada hasil analisis didapatkan sebesar 90,7%. Hasil analisis selengkapnya dapat dilihat pada grafik.

Dengan AUC sebesar 90,7%, maka FeNO memiliki beberapa pilihan untuk nilai titik potong memiliki sensitivitas dan spesifisitas terbaik (tabel 7).

PEMBAHASAN

Asma merupakan suatu penyakit kronik yang dapat mengenai siapa saja bergantung ada tidaknya faktor risiko yaitu genetik dan lingkungan. Di Amerika Serikat pada tahun 2005, 15,7 juta dewasa (7,2%) dan 6,5 juta anak (8,9%) menderita asma. Di Kanada tahun 2004, asma menyebabkan 1,8 juta kunjungan ke instalasi gawat darurat (IGD) dengan 10% - 25% membutuhkan perawatan dan 3.780 kematian. Masalah tersebut semakin meningkat dengan penanganan asma yang tidak adekuat, menimbulkan tingginya asma yang belum terkontrol, tingginya angka kunjungan ke IGD dan kunjungan rumah sakit.¹³ Di 5 wilayah Jakarta dan Kepulauan Seribu tahun 2008 pada anak SLTP usia 13-14 tahun dengan 10.275 responden didapatkan 7,1% *recent asthma* dan 12,2% dengan riwayat asma (prevalens kumulatif). Data Jawa Timur tahun 1993 pada 6.662 responden usia 13-70 tahun menunjukkan prevalens asma sebesar 7,7%.¹⁴

Analisis penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar NO pada udara ekspirasi pasien pada saat eksaserbasi dan tidak eksaserbasi. Tujuan lainnya adalah untuk mengetahui hubungan kadar NO dengan ACT, mengetahui hubungan kadar NO dengan VEP_1 % pada saat stabil dan mengetahui hubungan kadar NO dengan APE pada saat eksaserbasi. Penelitian ini

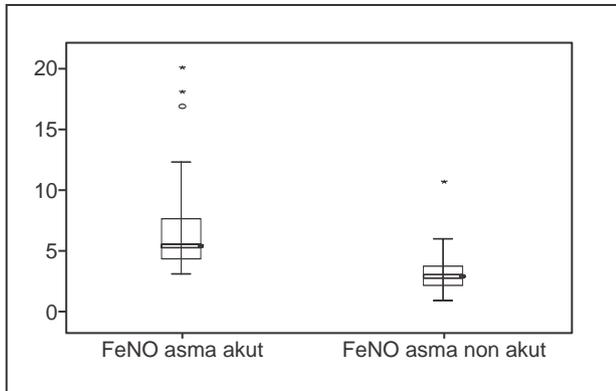
Tabel 6. Perbandingan nilai kadar FeNO dalam keadaan asma eksaserbasi dan tidak eksaserbasi

Karakteristik	FeNO asma eksaserbasi	FeNO asma tidak eksaserbasi	p
<i>Mean</i>	68,51	31,37	0,001
<i>Median</i>	54,00	29,00	(Wilcoxon)
<i>Minimum</i>	31	9	
<i>Maximum</i>	201	107	

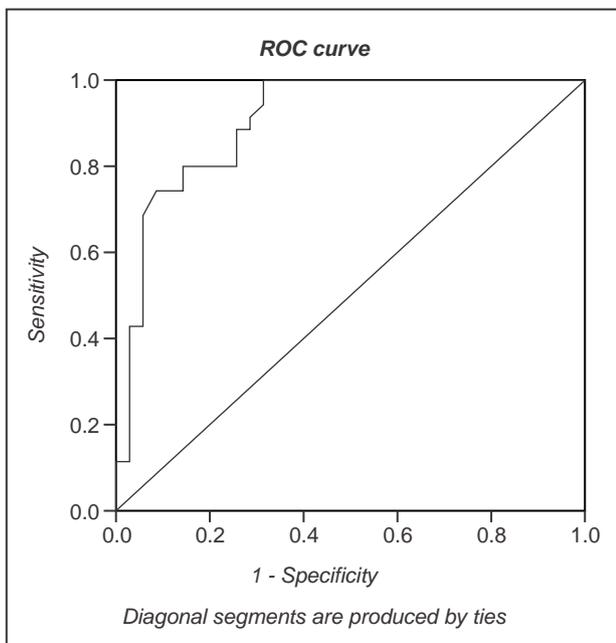
Tabel 7. Titik potong perbandingan FeNO dengan berbagai perbandingan sensitivitas dan spesifisitas

NO	Sensitivitas	Spesifisitas
31,5	94,3%	68,6%
32,5	91,4%	71,4%
34,0	88,6%	71,4%
36,0	88,6%	74,3%
37,5	85,7%	74,3%
38,5	82,9%	74,3%
39,5	80,0%	74,3%
40,5	80,0%	85,7%
41,5	77,1%	85,7%
42,5	74,3%	85,7%
44,0	74,3%	91,4%
46,5	68,6%	94,3%
48,5	65,7%	94,3%
49,5	62,9%	94,3%

dilakukan dengan metode kohort prospektif selama 1 bulan. Penelitian direncanakan dilaksanakan di poli asma dan instalasi gawat darurat rumah sakit Persahabatan namun dikarenakan keterbatasan alat yang hanya dapat mengukur pada keadaan dan suhu tertentu maka ditentukan penelitian hanya dilakukan di poli asma saja. Pasien yang dikumpulkan sebanyak 40 pasien pada saat asma eksaserbasi dan selama perjalanannya sebanyak 5 pasien gagal mengikuti penelitian dikarenakan sebab tidak datang lagi sebanyak 3 orang dan 2 orang datang lagi dalam keadaan ekaserbasi. Pasien yang tidak datang lagi tidak diketahui alasannya dan 2 orang datang kembali dengan keadaan eksaserbasi dikarenakan obatnya



Gambar 5. Perbandingan nilai kadar FeNO pada kondisi asma eksaserbasi dan tidak eksaserbasi



Test result variable(s) : FeNO asma non exacerbation

Area	Standard error (a)	Asymptotic sig. (b)	Lower bound	Upper bound
0,907	0,036	0,000	0,837	0,978

Gambar 6. Kurva ROC untuk parameter FeNO prediksi dalam membedakan derajat asma eksaserbasi dengan hasil AUC hanya sebesar 90,7%

tidak digunakan secara teratur. Jenis kelamin pasien sebagian besar adalah perempuan sebanyak 77,1% dengan pekerjaan sebagian besar adalah ibu rumah tangga 57,1%. Rerata umur pasien pada penelitian ini adalah 42 tahun. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh waktu luang yang dimiliki oleh ibu rumah tangga untuk datang pada jam poli. Ilyas¹⁵ dalam penelitiannya di RS

Persahabatan juga mendapatkan pasien 70% adalah perempuan dan rerata usia adalah 36,64 tahun. Widyanto¹⁶ dalam penelitiannya tahun 2006 di RS Dr. Moewardi Solo juga mendapatkan subjek penelitian lebih banyak perempuan (66%) dibandingkan laki-laki (44%). Penelitian prospektif berdasarkan populasi (RHINE study) tahun 2004 mendapatkan insidens asma lebih tinggi pada perempuan (2,9 kasus per 1000 orang per tahun) dibandingkan laki-laki (1,5 kasus per 1000 orang per tahun) dengan $p < 0,005$.¹⁷

Rerata usia pada penelitian ini adalah 42,69 tahun. Penelitian tentang asma yang dilakukan oleh Ilyas¹⁵ mendapatkan dari 100 orang dengan rerata umur 36,6 tahun. Leuppi dkk¹⁸ pada penelitian terhadap 31 pasien asma stabil terdapat 17 perempuan dengan kisaran umur 22 – 69 tahun. Pendidikan subjek penelitian sebagian besar adalah menengah, hal ini sesuai dengan yang didapatkan oleh Ilyas¹⁵ pendidikan dari 100 orang dengan 63% menengah. Widyanto¹⁶ mendapatkan dari 50% subjek penelitiannya adalah berpendidikan menengah.

Pengambilan data dilakukan 2 kali yaitu di awal dan di akhir penelitian. Mulai penelitian adalah ketika pasien datang dalam keadaan eksaserbasi, diambil data dasar, APE dan kadar FeNO. Analisis yang dilakukan pada kunjungan pertama adalah untuk melihat nilai rerata kadar FeNO pada asma eksaserbasi kemudian dilakukan uji statistik. Pada kunjungan tahap awal ini juga dilakukan uji statistik hubungan kadar FeNO dan APE. Kunjungan kedua diambil pada saat pasien stabil atau tidak dalam keadaan akut yaitu 1 bulan setelah kunjungan awal. Pemeriksaan spirometri (VEP_1 %), kadar FeNO dan ACT dilakukan kunjungan kedua. Nilai kadar FeNO diukur nilai rerata pada keadaan tidak akut berdasarkan keadaan asma terkontrol, terkontrol sebagian dan tidak terkontrol. Data tersebut kemudian dianalisis statistik dengan membandingkan terhadap nilai VEP_1 %.

Penelitian ini mendapatkan perbandingan antara rerata kadar FeNO dan APE% pada waktu eksaserbasi dalam 2 kelompok yaitu derajat ringan dan sedang. Penelitian ini tidak mendapatkan derajat berat. Uji korelasi didapatkan korelasi yang lemah antara kadar

FeNO dan APE. Crater dkk¹⁹ dalam penelitiannya terhadap 52 pasien asma akut mendapatkan rata – rata kadar FeNO sebesar 15 ppb dan terdapat hubungan yang lemah antara FeNO dan APE. Penelitian Shaw dkk.²⁰ menggunakan APE% untuk mengukur derajat obstruksi dan hasilnya ditemukan perbedaan yang tidak signifikan. Namun dalam beberapa penelitian tidak membedakan kadar FeNO terhadap derajat asma eksaserbasi. Dalam penelitian yang lain didapatkan kadar FeNO meningkat pada asma eksaserbasi. Peningkatan kadar FeNO pada keadaan eksaserbasi merefleksikan peningkatan enzim iNOS pada sel epitel saluran napas dan makrofag yang distimulasi oleh sel-sel proinflamasi.¹⁸

Peneliti mencoba membagi derajat asma dengan menggunakan nilai APE prediksi yang diambil dari penelitian *Pneumobile* Indonesia.²¹ Bila ditemukan derajat asma akut yang tidak sesuai dengan penilaian subjektif atau objektif lain (frekuensi napas dan frekuensi nadi) untuk meminimalkan bias karena hal tersebut maka mencari nilai terbaik pasien yang berasal dari nilai APE pasien ketika kontrol dalam keadaan tidak eksaserbasi berdasarkan status rekam medik pasien selama berobat ke poli asma RS Persahabatan atau APE pada saat kunjungan setelah satu bulan pengobatan. Keterbatasan penelitian ini seharusnya menggunakan nilai APE terbaik dengan pengukuran selama dua minggu, PFR yang digunakan juga menggunakan standarisasi yang sama. Terdapat beberapa pasien yang bila dibandingkan antara nilai penilaian klinis dan APE-nya didapatkan ketidak-sesuaian, namun derajat berat asma eksaserbasi ditentukan berdasarkan penilaian klinis pada saat itu dan nilai APE sebelumnya pada saat pasien datang dalam keadaan tidak eksaserbasi. Selain itu juga ditemukan pada beberapa pasien didapatkan nilai APE yang pada penilaian derajat asma eksaserbasi GINA 2011 masuk dalam kategori asma eksaserbasi derajat berat yaitu < 100 ml/detik.¹³ Setelah dibandingkan dengan nilai APE sebelumnya pada saat tidak eksaserbasi dan satu bulan setelah terapi menunjukkan nilai yang tidak jauh meningkat maka derajat asma eksaserbasinya ditentukan dengan keadaan klinis dan perbandingan nilai APE-nya. Keterbatasan pengukuran

dengan APE juga bisa disebabkan karena manuver pasien dalam melakukan pengukuran APE yang tidak adekuat sehingga didapatkan nilai yang tidak maksimal. Keterbatasan penelitian ini kurang dapat membagi secara lebih objektif derajat asma eksaserbasinya, sehingga peneliti menyarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan nilai yang lebih objektif terhadap derajat eksaserbasinya.

Grafik *scatter plot* pada gambar 4 menunjukkan bahwa pada kondisi asma tidak eksaserbasi terdapat kecenderungan bahwa semakin meningkat kadar FeNO maka VEP₁% akan semakin menurun. Hal ini diperkuat dengan hasil uji korelasi Pearson juga mendapatkan bahwa terdapat hubungan ($p=0,036$) dengan kekuatan korelasi cukup ($r=-0,356$). Crater dkk.¹⁹ dalam penelitiannya mendapatkan terdapat korelasi sedang antara antara derajat obstruksi (VEP₁%) pada asma akut dengan kadar FeNO. Penelitian ini juga menunjukkan terdapat hubungan yang negatif antara faal paru dengan kadar FeNO. Beberapa penelitian yang menghubungkan antara kadar FeNO dan faal paru juga memperlihatkan hal yang sama. Penelitian Ratnawati dkk.²² juga memperlihatkan nilai gejala dan APE meningkat setelah terapi. Penurunan kadar FeNO akan diikuti peningkatan signifikan VEP₁% dan APE% bila dibandingkan penilaian sebelumnya.

Penelitian ini mendapatkan bahwa tidak terdapat hubungan antara nilai APE pada saat eksaserbasi dengan kadar FeNO namun terdapat hubungan yang cukup antara VEP₁% dengan FeNO pada saat tidak eksaserbasi. Hal ini bisa terjadi disebabkan antara lain pengukuran dengan spirometri lebih baik dalam menilai derajat berat obstruksi. Nilai APE tidak selalu berkorelasi dengan derajat berat obstruksi, oleh karenanya pengukuran APE sebaiknya dibandingkan dengan nilai terbaiknya.¹⁴ Crater dkk.¹⁹ dalam penelitian juga menggunakan VEP₁% untuk mengukur derajat obstruksi pada saat eksaserbasi dan didapatkan hasil korelasi lemah.

Hasil penelitian ini mendapatkan perbandingan penggunaan ACT terhadap kadar FeNO yaitu *mean* kadar FeNO terhadap terkontrol penuh adalah 20 ppb pada 5 orang, terkontrol sebagian adalah 27 ppb pada

21 orang dan tidak terkontrol adalah 49 ppb pada 9 orang. *Median* pada masing masing sebesar 19 ppb pada asma terkontrol, 20 ppb pada asma terkontrol sebagian dan 43 pada asma tidak terkontrol. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa secara keseluruhan terdapat perbedaan bermakna, namun pada perbandingan antara terkontrol penuh dan terkontrol sebagian tidak berbeda bermakna. Chatkin dkk.²³ mengukur kadar FeNO 44 pasien asma, 23 normal dan 38 pasien dengan batuk kronik, ternyata pada kelompok batuk kronik dengan asma didapatkan kadar FeNO yang meningkat bermakna. Jika menggunakan kadar 30 ppb sebagai *cut off point* maka pemeriksaan FeNO memiliki sensitivitas 75% dan spesifisitas 87% dalam mendiagnosis asma pada pasien dengan batuk kronik.

Ilyas¹⁵ juga mendapatkan sebanyak 32% subjek tidak terkontrol berdasarkan ACT dan hanya 7% yang mencapai terkontrol penuh, meskipun dalam penelitian ini pasien menggunakan obat pengontrol. Subjek penelitian ini juga tercatat menggunakan obat pengontrol. Chapman dkk.²⁴ pada penelitian tentang penilaian kontrol asma dan pengaruh pelayanan kesehatan primer dan dokter pelayanan kesehatan terdepan yang melibatkan 10.428 pasien, diperoleh 59% tidak terkontrol, 19% terkontrol sebagian dan 23% terkontrol penuh, sebagian besar pasien asma yang berobat di dokter namun tidak terkontrol.

Taylor dkk.²⁵ pada penelitian tentang interpretasi kadar FeNO udara ekspirasi mendapatkan batasan kadar FeNO 5-25 ppb adalah normal, 25 -50 ppb adalah sedang dan di atas 50 adalah tinggi. Dalam penelitian tersebut diterangkan pada kadar 5-25 ppb tidak terdapat gejala atau terdapat gejala yang minimal, hal ini sesuai dengan asma terkontrol. Penetapan batasan yang berbeda tersebut dikarenakan menggunakan titik potong berdasarkan dari tanda inflamasi yaitu eosinofil. Penelitian ini juga menggambarkan hubungan antara kadar FeNO dengan gejala klinis yang ditimbulkan. Kelompok terkontrol sebagian menunjukkan kadar FeNO pada penelitian ini didapatkan sebesar 29 ppb dan terdapat gejala klinis yang sesuai sesuai dengan derajat sedang pada kadar FeNO. Kelompok tidak terkontrol menunjukkan kadar FeNO didapatkan sebesar 50 ppb dan dianggap tinggi berdasarkan

penelitian Taylor dkk.²⁵ Penelitian ini didapatkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar FeNO pada asma terkontrol dan terkontrol sebagian namun secara klinis menunjukkan perbedaan dan sesuai dengan penelitian tersebut. Namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut agar dapat menentukan hubungan dan titik potong antara tiap derajat ACT dengan kadar FeNO.

Penelitian ini juga mendapatkan hasil perbandingan kadar FeNO pada asma akut dan pada saat tidak akut. *Mean* dari perbandingan ini adalah 68,51 ppb pada asma akut dan 31,37 ppb pada asma tidak akut. *Median* didapatkan sebesar 54 ppb untuk asma akut dan 29 untuk asma tidak akut. Setelah dilakukan uji statistik Wilcoxon didapatkan nilai $p < 0,001$ yang artinya terdapat perbedaan bermakna. Dengan AUC sebesar 90,7%, maka FeNO memiliki beberapa pilihan untuk nilai titik potong memiliki sensitivitas dan spesifisitas terbaik. Nilai titik potong dengan sensitivitas terbaik adalah pada angka FeNO 31,5 ppb dengan sensitivitas 94,3%. Nilai titik potong dengan spesifisitas terbaik adalah 49,5 ppb dengan sensitivitas 94,3%. Nilai titik potong yang memiliki kedua indikator sensitivitas dan spesifisitas terbaik yaitu di atas 80% adalah pada titik potong 40,5 ppb dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 85,7%.

Penelitian Shaw dkk.²⁰ melakukan penelitian secara uji acak samar terkontrol dengan jumlah subjek sebanyak 118 pasien. Penelitian ini menggunakan nilai ambang 26 ppb untuk menentukan angka kejadian terjadinya eksaserbasi. Penelitian ini mendapatkan bila didapatkan kadar FeNO > 26 ppb maka akan diikuti dengan peningkatan kejadian eksaserbasi dan peningkatan kadar eosinofil sputum. Penelitian ini juga menggunakan APE dan VEP,% untuk mengukur derajat obstruksi dan hasilnya ditemukan perbedaan yang tidak signifikan antara di bawah dan di atas nilai kadar FeNO 26 ppb. Crater dkk.¹⁹ dalam penelitiannya menetapkan batasan asma eksaserbasi sebesar 15 ppb. Namun dalam penelitiannya didapatkan nilai tertinggi kadar FeNO sebesar 30 ppb. Terdapat perbedaan dari masing -masing titik potong kadar FeNO. Hal ini bisa disebabkan antara lain dikarenakan nilai FeNO dipengaruhi oleh usia, ras, jenis kelamin, tinggi badan,

atopi, riwayat merokok.^{1,19} Data *American Thoracic Society* (ATS) 2011 memperlihatkan perbedaan titik potong berbagai pusat penelitian tentang titik potong kadar FeNO pada orang sehat antara lain sebesar 16,3 ppb, 9,7 ppb, 20,6. Nilai FeNO dinyatakan risiko eksaserbasi bila di atas 50 ppb. Namun ATS 2011 menentukan titik potong 47 ppb sebagai batas pemberian terapi kortikosteroid dan 33 ppb sebagai titik potong asma stabil.¹

KESIMPULAN

1. Terdapat perbedaan kadar FeNO pada pasien asma pada saat eksaserbasi (68,51 ppb) dan pada saat tidak eksaserbasi (31,37 ppb).
2. Untuk membedakan kadar FeNO pada saat eksaserbasi dan tidak eksaserbasi digunakan titik potong sebesar 40,5 ppb.
3. Tidak terdapat perbedaan kadar FeNO pada ACT terkontrol penuh dengan terkontrol sebagian.
4. Terdapat perbedaan kadar FeNO pada ACT terkontrol dengan tidak terkontrol.
5. Terdapat hubungan yang cukup antara peningkatan kadar FeNO dan penurunan nilai VEP₁/prediksi pada saat tidak eksaserbasi.
6. Tidak terdapat hubungan antara kadar FeNO dan nilai APE.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendation for standardized procedure for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-15.
2. Berkman N, Avital A, Brevet R. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: Comparison with bronchial provocation test. *Thorax*. 2005;60:383-8.
3. Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: An update. *Respirology*. 2010;15:57-70.
4. Mackay IR, Rosen FS. Asthma. *N Engl J Med*. 2001;344:350-61.
5. Paro MLZ, Bussamara MH, Saraiva BM, Martins MA, Okay TS, Rodrigues JC. Exhaled nitric oxide for monitoring childhood asthma inflammation compared to sputum analysis, serum interleukins and pulmonary function. *Ped Pulmo*. 2008;43:134-41.
6. Turktas H, Oguzulgen K, Kokturk N, Memis L, Erbas D. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airways inflammation markers in stable asthmatic patients. *J Asthma*. 2003;40:425-30.
7. Pavord ID, Shaw D. The use of exhaled nitric oxide in the management of asthma. *J Asthma*. 2008;45:523-31.
8. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax*. 1993;48:1034-43.
9. Ricciardolo FLM, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*. 2004;84:731-65.
10. Alving K, Malinovschi A. Basic aspect of exhaled nitric oxide. *Eur Respir Mon*. 2010;49:1-31.
11. Guo FH, Uetani K, Haque SJ, Williams BRG, Dweik RA, Thunnissen FBJM. Interferon-g and interleukin-4 stimulated prolong expression of inducible nitric oxide synthase in human airway epithelium through synthesis of soluble mediators. *J Clin Invest*. 1997;100:829-38.
12. Barnes PJ, Drazen JM. Pathophysiology of asthma. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thompson S, editors. *Asthma and COPD: Basic mechanism and clinical management*. 1st eds. Amsterdam: Academic Press; 2002.p.343-60.
13. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Global initiative for asthma; 2011. [Online]. 2012 [Cited 2012 Feb 14]. Available from: URL: <http://www.ginasthma.org/>.
14. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Indah Offset Citra Grafika; 2006.p.20-40.
15. Ilyas M. Hubungan antara *asthma control test* (ACT) dan spirometri sebagai alat untuk menilai asma terkontrol. Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta; 2009.
16. Widyanto A. Korelasi penilaian asma terkontrol pada penderita asma persisten sesudah pemberian

- kortikosteroid inhalasi dengan *asthma control scoring system* (ACSS) dan *asthma control test* (ACT). Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta; 2006.
17. Toren K, Gislason T, Omenass E, Jogi R, Forsberg B, Nystrom L, et al. A prospective study of asthma incidens and its predictor: The RHINE study. *Eur Respir J.* 2004;24:942-6.
 18. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Koskela H, Brannan JD, Anderson SD, et al. Marker of airway inflammation and airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. *Eur Respir J.* 2001;18:444-50.
 19. Crater SE, Peter EI, Martin ML, Murpy AW. Expired nitric oxide and airway obstruction in asthma patients with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:806-11.
 20. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:231-7.
 21. Alsagaff H, Mangunegoro H, Amin A, Yunus F, Bernstein RS, Johnson L. Nilai normal faal paru orang Indonesia pada pekerja dewasa berdasarkan rekomendasi American Thoracic Society (ATS) 1987. *Paru.* 1992; 12:3-17.
 22. Ratnawati, Morton J, Henry RL. Measurement of exhaled nitric oxide in asthmatic children. *J Respir Indo.* 2005;25:110-6.
 23. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, Gutierrez C, Zamel N. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1810-13.
 24. Chapman KR, Boulet LP, Rea MA, Franssen E. Suboptimal asthma control: Prevalence, detection and consequence in general practice. *Eur Respir J.* 2008;31:320-5.
 25. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, Jongste JCD. Exhaled nitric oxide measurements: Clinical application and interpretation. *Thorax.* 2006;61: 817-27.