

Kadar Nitrit Oksida Udara Ekspirasi pada Pasien Asma Terkontrol dan Tidak Terkontrol Berdasarkan *Asthma Control Test* di Rumah Sakit Persahabatan

Ni Made Restiawati, Faisal Yunus, Ratnawati

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

Abstrak

Latar belakang : Kadar nitrit oksida (FeNO) udara ekspirasi saat ini merupakan tanda inflamasi eosinofil saluran napas pada asma dengan beberapa keunggulan yaitu non invasif dan sangat mudah untuk dikerjakan.

Metode : Metode penelitian cross-sectional comparative dengan jumlah sampel 96 orang, dibagi menjadi 2 kategori yaitu asma terkontrol dan tidak terkontrol berdasarkan asthma control test (ACT) kemudian dilakukan pengukuran kadar NO dan spirometri.

Hasil : Dari 96 orang subjek penelitian, 49 orang subjek merupakan kelompok asma terkontrol. Semua pasien mendapatkan terapi asma sesuai dengan GINA 2011. Berdasarkan nilai spirometri VEP_1/KVP untuk menilai derajat obstruksi 26 (53,3%) kelompok asma tidak terkontrol memiliki nilai normal, 14 (29,8%) dengan derajat obstruksi ringan dan 7 (14,9%) dengan derajat obstruksi sedang. Sementara itu 25 (51%) kelompok asma terkontrol memiliki nilai normal, 21 (42,9%) dengan derajat obstruksi ringan dan 3 (6,1%) dengan derajat obstruksi sedang. Nilai median NO pada kelompok asma terkontrol adalah 27 part per billion (ppb) (6;10), sedangkan pada kelompok asma tidak terkontrol 40 ppb (5;142) dengan nilai $p < 0,002$.

Kesimpulan : Kelompok asma tidak terkontrol memiliki kadar NO lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok asma terkontrol. Lebih dari 50% subjek penelitian ditemukan tidak memiliki obstruksi berdasarkan nilai VEP_1/KVP . (*J Respir Indo. 2013; 33:145-54*)

Kata kunci : ACT, asma terkontrol dan tidak terkontrol, kadar NO.

Levels of Exhaled Nitric Oxide in Controlled and Uncontrolled Asthma based on Asthma Control Test in Persahabatan Hospital

Abstract

Background : Exhaled nitric oxide (FeNO) is recognized as reliable surrogate marker of eosinophilic airway inflammation in asthma patient and offers the advantage of being completely non-invasive and easy procedure.

Methods : This cross-sectional comparative study involves 96 asthmatic subjects which then classified into two main categories : controlled and uncontrolled asthma based on asthma control test (ACT). Exhaled NO and spirometry measurement performed in all subjects.

Results : Ninety six subjects were included in this study and 49 subjects had controlled asthma. All patients had been using asthma medication on regular basis. Based on FEV_1/FVC 26 (55.3%) uncontrolled asthma patients had normal results, 14 (29.8%) had mild obstruction and 7 (14.9%) had moderate obstruction. Meanwhile, 25 (51%) controlled asthma patients had normal results, 21 (42.9%) had mild obstruction and 3 (6.1%) had moderate obstruction. Median of NO in controlled asthma patients was 27 part per billion (ppb), (6;110) while in uncontrolled asthma was 40 ppb (5;142) with p -value 0.002.

Conclusion : Uncontrolled asthma patients had higher measured level of NO compared to controlled asthma patients. More than 50% subjects had no obstruction based on FEV_1/FVC . (*J Respir Indo. 2013; 33:145-54*)

Keywords : ACT, control and uncontrolled asthma, levels of NO.

PENDAHULUAN

Asma merupakan gangguan inflamasi kronik yang ditandai dengan pelepasan mediator inflamasi oleh sel - sel inflamasi pada saluran napas dan dapat mengakibatkan obstruksi, hiperreaktivitas bronkus dan *remodelling* saluran napas. Inflamasi saluran napas ini dapat diketahui dari derajat obstruksi saluran napas, tetapi sangat sulit menentukan derajat inflamasi dari

hasil uji faal paru.¹⁻⁵

Terdapat beberapa bukti yang menyebutkan nitrit oksida (NO) memegang peranan penting pada fungsi fisiologi saluran napas dan menjadi indikator inflamasi saluran napas. Penilaian NO pada udara ekspirasi memiliki nilai prediksi positif 80–90% untuk memprediksi dan mendiagnosis asma yang tidak

terkontrol sama seperti pemeriksaan sputum induksi eosinofil dan penggunaan hipertonik salin untuk menilai hiperresponsif saluran napas akan tetapi pemeriksaan NO lebih mudah untuk dikerjakan.⁴⁻⁸

Kadar NO normal telah dilakukan di berbagai negara dengan nilai yang sangat bervariasi. Penelitian tentang pengukuran kadar NO mulai berkembang luas dan didapatkan kadar NO meningkat secara bermakna pada pasien dengan inflamasi seperti asma.⁵⁻⁷ Perkembangan selanjutnya timbul pemikiran bahwa kadar NO pada udara ekspirasi dapat digunakan sebagai alat untuk memonitor inflamasi saluran napas serta menilai apakah asma sudah terkontrol atau tidak. Walaupun sudah diketahui bahwa kadar NO pada orang normal dan asma berbeda, namun saat ini di Indonesia belum diketahui berapa nilai rerata kadar NO pada pasien asma terkontrol dan tidak terkontrol.⁴⁻⁶

Masalah pada penelitian ini adalah belum diketahui kadar NO pada pasien asma terkontrol dan tidak terkontrol. Diharapkan pada akhir penelitian didapati perbedaan kadar NO pada asma terkontrol dan tidak terkontrol.

Tujuan penelitian secara umum adalah mengetahui gambaran kadar NO pada udara ekspirasi pasien asma terkontrol dan tidak terkontrol. Tujuan khusus adalah mengetahui rerata kadar NO pada pasien asma terkontrol, mengetahui rerata kadar NO pada pasien asma tidak terkontrol, mengetahui perbandingan kadar NO pada pasien asma terkontrol dengan tidak terkontrol, dan mengetahui perbandingan kadar NO berdasarkan nilai volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁) / kapasitas vital paksa (KVP) dan klasifikasi asma.

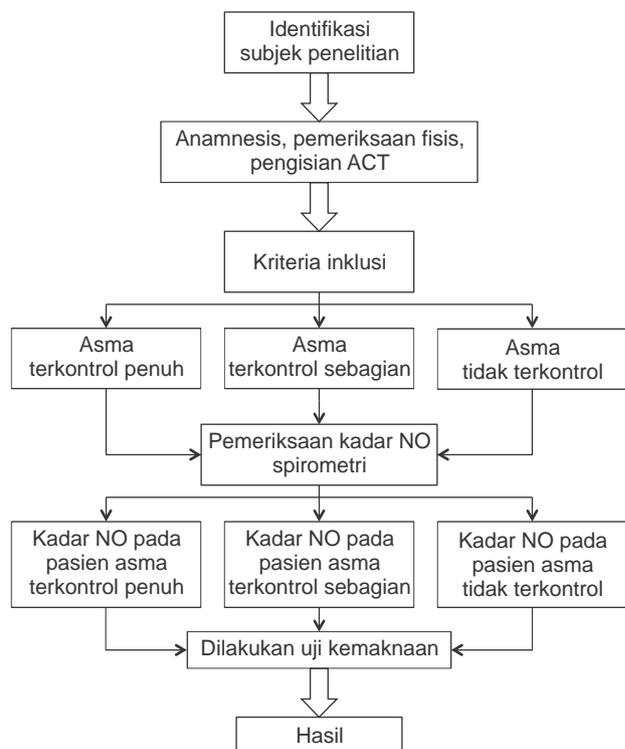
METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah *cross sectional comparative study*. Penelitian dilakukan di poliklinik asma Rumah Sakit (RS) Persahabatan Jakarta / Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) sejak bulan Januari sampai Agustus 2012. Populasi terjangkau adalah pasien asma yang datang kontrol ke poliklinik asma RS Persahabatan

Jakarta. Pemilihan sampel dilakukan secara konsekutif yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria penelitian dan bersedia ikut dalam penelitian dimasukkan sebagai sampel penelitian sampai jumlah sampel terpenuhi. Besar sampel yang berhasil dikumpulkan adalah 97 orang.

Kriteria penerimaan adalah pasien asma baik laki-laki maupun perempuan berusia di atas 14 tahun yang datang ke poliklinik asma RS Persahabatan Jakarta, mendapat *informed consent* dan setuju ikut dalam penelitian ini dengan menandatangani formulir *informed consent*. Kriteria penolakan adalah pasien dalam keadaan serangan akut, perokok ataupun pernah merokok, kehamilan, asma disertai penyakit infeksi saluran napas atas, asma dengan penyakit kronik dan penyakit paru lainnya serta menolak mengikuti penelitian.

Sesuai dengan alur kerja penelitian pasien asma yang memenuhi kriteria penerimaan dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis serta pengisian ACT kemudian dilakukan pemeriksaan kadar NO dan spirometri. Data yang telah dikumpulkan akan diverifikasi dan dimasukkan dalam data dasar serta



Gambar 1. Alur penelitian

dianalisis. Seluruh proses analisis dengan menggunakan SPSS versi 19 milik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

HASIL

Penelitian ini dilakukan mulai Januari sampai Agustus 2012 dan berhasil mengumpulkan sampel sebanyak 97 orang. Dalam analisis 1 orang subjek penelitian dikeluarkan karena nilai pemeriksaan NO yang terlalu ekstrim, sehingga total subjek yang dianalisis adalah 96 orang. Sembilan puluh enam orang subjek penelitian berdasarkan ACT terbagi atas kelompok asma terkontrol penuh sebanyak 8 orang (8,3%), terkontrol sebagian 41 orang (42,7%) dan tidak terkontrol sebanyak 47 orang (49%). Untuk mendapatkan hasil penelitian yang kuat kelompok asma terkontrol penuh dan terkontrol sebagian dikelompokkan menjadi asma terkontrol. Median usia subjek penelitian 42 tahun dengan usia termuda 17 tahun dan tertua 67 tahun.

Karakteristik subjek

Pendidikan subjek sebagian besar adalah perguruan tinggi 41 orang (42,7%). Derajat obstruksi subjek terbanyak adalah obstruksi ringan 35 orang (36,5%) dan hanya 10 orang (10,4%) dengan obstruksi sedang, sedangkan sisanya tidak ada kelainan obstruksi. Berdasarkan klasifikasinya, asma persisten berat didapatkan pada 20,8% subjek penelitian dan terbanyak adalah asma persisten sedang yaitu 34,4%. Riwayat rinitis alergi ditemukan pada 46,9% subjek. Hasil uji kesetaraan mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan antara karakteristik jenis kelamin, pendidikan, derajat obstruksi, riwayat rinitis alergi serta klasifikasi asma diantara kelompok asma tidak terkontrol dan terkontrol.

Hasil pemeriksaan kadar NO

Hasil pemeriksaan NO pada seluruh subjek penelitian mendapatkan nilai median 30 ppb dengan nilai terendah adalah 5 ppb dan tertinggi 142 ppb. Sebaran data NO yang didapatkan tidak normal dengan sebagian besar subjek memiliki nilai di bawah 50 ppb.

Tabel 1. Karakteristik subjek pada kelompok asma terkontrol dan tidak terkontrol

Karakteristik	Asma						p
	Tidak terkontrol		Terkontrol		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Jenis kelamin							0,877
Laki-laki	9	19,1	10	20,4	19	19,8	
Perempuan	38	80,9	39	79,6	77	80,2	
Pendidikan							0,093
Tidak sekolah	0	0	3	6,1	3	3,1	
Sekolah dasar (SD)	1	2,1	3	6,1	4	4,2	
Sekolah menengah pertama (SMP)	2	4,3	7	14,3	9	9,4	
Sekolah menengah atas (SMA)	20	42,6	19	38,8	39	40,6	
Perguruan tinggi	24	51,1	17	34,7	41	42,7	
Obstruksi							0,225
Normal	26	55,3	25	51,0	51	53,1	
Obstruksi ringan	14	29,8	21	42,9	35	36,5	
Obstruksi sedang	7	14,9	3	6,1	10	10,4	
Riwayat rinitis alergika							0,421
Tidak	23	48,9	28	57,1	51	53,1	
Ya	24	51,1	21	42,9	45	46,9	
Klasifikasi asma							0,147
Intermiten	12	25,5	4	8,2	16	16,7	
Persisten ringan	11	23,4	16	32,7	27	28,1	
Persisten sedang	15	31,9	18	36,7	33	34,4	
Persisten berat	9	19,1	11	22,4	20	20,8	

subjek penelitian paling banyak memiliki NO diantara 20-30 ppb. Gambaran sebaran kadar NO subjek penelitian dapat dilihat pada grafik histogram pada gambar 2.

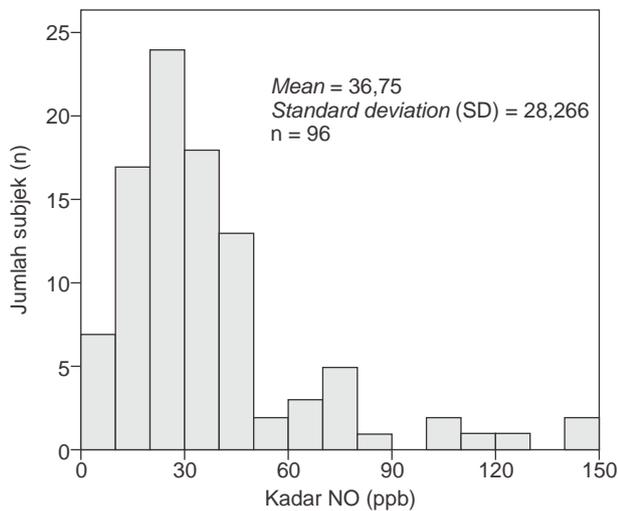
Perbandingan kadar NO antara asma terkontrol dan tidak terkontrol

Hasil pemeriksaan NO diantara 2 kelompok mendapatkan bahwa kadar NO pada kelompok asma tidak terkontrol mediannya lebih tinggi dibandingkan asma terkontrol (tabel 2).

Median NO pada asma tidak terkontrol adalah 40 ppb sedangkan asma terkontrol adalah 27 ppb. Uji *Mann Whitney* mendapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,002$) untuk kadar NO diantara kedua kelompok tersebut.

Hasil uji penentuan titik potong menggunakan teknik *receiver operating characteristic (ROC) curve* mendapatkan bahwa *area under the curve (AUC)* kadar NO adalah sebesar 68,2% yang digunakan untuk membedakan asma terkontrol dan tidak terkontrol (gambar 3).

Meskipun demikian, akurasi NO dalam membedakan asma tidak terkontrol tidak mencapai



Gambar 2. Histogram kadar NO

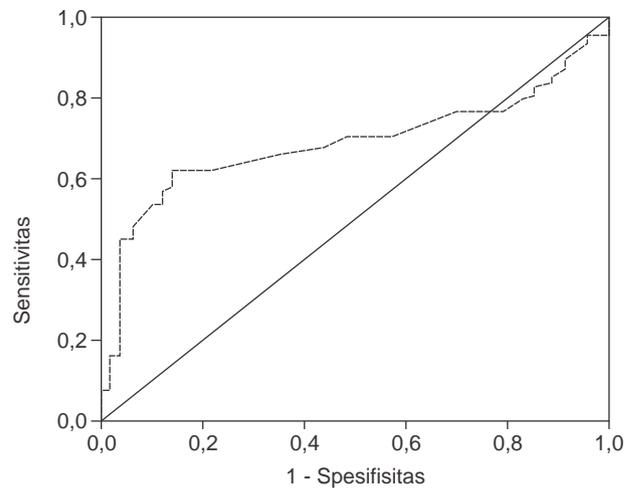
standar terbaik untuk alat diagnosis yaitu sensitivitas dan spesifisitas di atas 80%. Nilai titik potong yang paling baik untuk NO adalah di atas 30 ppb, yaitu memiliki sensitivitas 62%, spesifitas 78%, nilai prediksi positif (NPP) 73% dan nilai prediksi negatif (NPN) 68% yang seimbang dan semuanya di atas 60% (gambar 4).

Perbandingan kadar NO dengan derajat obstruksi

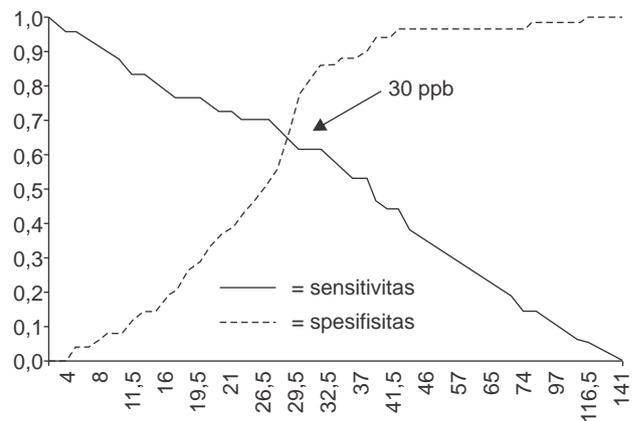
Kadar NO pada kelompok normal adalah 29 ppb, sedangkan kadar NO pada obstruksi ringan 30 ppb dan obstruksi sedang 38 ppb. Meskipun kadar NO pada obstruksi sedang sedikit meningkat, hasil uji *Kruskall Wallis* mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kadar NO pada ketiga kelompok tersebut (tabel 3).

Perbandingan kadar NO dengan klasifikasi asma

Perbandingan kadar NO mendapatkan bahwa asma intermiten memiliki kadar NO paling rendah dibandingkan kelompok asma persisten. Meskipun kadar NO pada asma intermiten adalah yang paling rendah, namun hasil uji *Kruskall Wallis* mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara seluruh kelompok. Ketika dibandingkan dengan menggunakan kelompok asma intermiten sebagai referensi pembandingan, seluruh kelompok asma persisten tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Nilai p yang paling tinggi adalah pada kelompok persisten sedang ($p=0,092$), meskipun tidak berbeda bermakna dengan



Gambar 3. Kurva ROC kadar NO untuk membedakan asma terkontrol dan tidak terkontrol dengan AUC 68,2%



Gambar 4. Kurva perpotongan nilai spesifisitas dan sensitivitas yang paling baik untuk menentukan titik potong kadar NO

kelompok asma intermiten (gambar 5).

Perbandingan kadar NO dengan riwayat rinitis alergi

Hasil perbandingan kadar NO dengan riwayat rinitis alergi mendapatkan bahwa nilai median NO pada kelompok asma dengan riwayat rinitis alergi lebih tinggi dibandingkan tanpa rinitis alergi. Hal ini dapat dilihat kadar NO pada kelompok asma dengan riwayat rinitis alergi adalah 33 ppb dengan nilai terendah 6 ppb dan tertinggi 142 ppb, sedangkan pada kelompok asma tanpa riwayat rinitis alergi adalah 26 ppb dengan nilai terendah 5 ppb dan tertinggi 141 ppb. Hasil uji *Mann Whitney* mendapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kadar NO kedua kelompok tersebut

Tabel 2. Perbandingan kadar NO antara kelompok asma terkontrol dan tidak terkontrol

NO	Asma tidak terkontrol	Asma terkontrol	Total	P
Mean	46	28	37	0,002
Median	40	27	30	
Minimum	5	6	5	
Maksimum	142	110	142	

Tabel 3. Perbandingan kadar NO dengan derajat obstruksi

NO	Normal	Obstruksi ringan	Obstruksi sedang	P
Mean	40	33	35	0,759
Median	29	30	38	
Minimum	5	6	9	
Maksimum	142	75	77	

(p=0,002) (gambar 6).

Analisis hubungan antara riwayat rinitis alergi dan tingkat kontrol asma dalam mempengaruhi kadar NO

Suatu analisis tambahan dilakukan dalam penelitian ini karena diketahui riwayat rinitis alergi sangat mempengaruhi kadar NO. Dilakukan penilaian untuk menilai seberapa jauh kadar NO dipengaruhi oleh riwayat rinitis alergi pada asma yang terkontrol dan tidak terkontrol (tabel 4). Gambar 7 memperlihatkan bahwa pada kelompok asma dengan riwayat rinitis alergi, kadar NO menjadi jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok lain, khususnya pada pasien yang asma tidak terkontrol dengan riwayat rinitis alergi.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini hasil yang didapatkan hampir sebanding antara asma terkontrol 49 orang (51%) dan tidak terkontrol 47 orang (49%). Riadi⁹ dalam penelitiannya juga mendapatkan terkontrol penuh 5 orang, terkontrol sebagian 21 orang dan tidak terkontrol 9 orang dari 35 sampel penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Atmoko dkk.¹⁰ bulan Maret-Juni 2009 mendapatkan asma terkontrol 26 orang (24,3%) dan asma tidak terkontrol 81 orang (75,7%) dari 107 sampel penelitian dan diperoleh hubungan yang bermakna asma terkontrol dengan indeks massa tubuh (IMT) dan derajat beratnya asma. Perbedaan hasil yang

Tabel 4. Perbandingan kadar NO pada kelompok asma dengan riwayat rinitis alergi

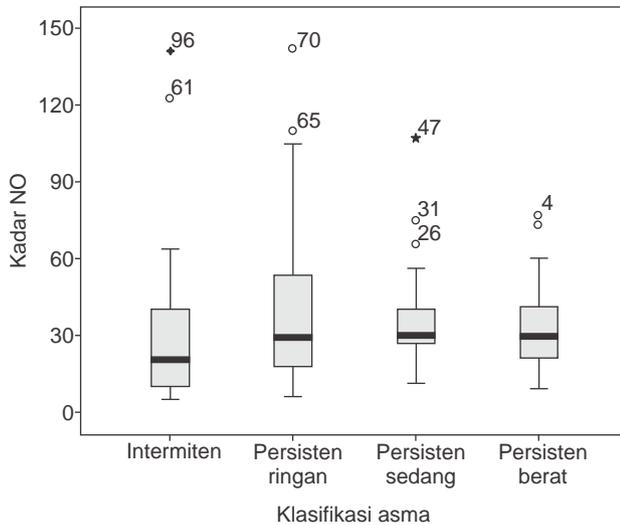
Asma	Riwayat rinitis	n	Mean	SD	Min	Maks	P
Terkontrol	+	21	31,52	22,730	6	110	0,04
Tidak terkontrol	+	24	58,29	33,843	17	142	Ref
Terkontrol	-	28	24,57	8,552	6	42	0,001
Tidak terkontrol	-	23	33,87	31,039	5	141	0,009
Total		93	36,75	28,266	2	142	0,002

didapatkan dari penelitian sebelumnya dikarenakan perbedaan karakteristik, jumlah sampel dan desain penelitian. Pada penelitian ini rendahnya populasi pasien dengan asma terkontrol penuh mungkin disebabkan oleh berbagai faktor, seperti penggunaan obat yang tidak efektif, penilaian dan pengobatan yang tidak adekuat, rendahnya kepatuhan dalam terapi, kemungkinan terjadi resistensi terhadap pengobatan.

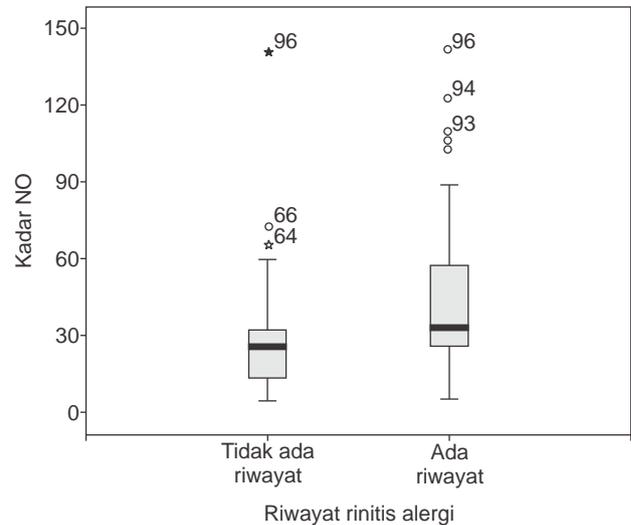
Distribusi serupa ditemukan pada penelitian Atmoko dkk.¹⁰ dengan subjek jenis kelamin perempuan sebanyak 69 orang (64,5%) dan penelitian Bachtiar dkk.¹¹ mendapatkan 238 orang (69,2%) dengan jenis kelamin yang sama. Pendidikan terbanyak adalah perguruan tinggi 41 orang (42,7%). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Bachtiar dkk.¹¹ yang mendapatkan sebagian besar subjek penelitian dengan pendidikan SMA 140 orang (40,7%). Hal ini dikarenakan dengan semakin meningkatnya tingkat pendidikan kesadaran untuk mengontrol asma juga semakin meningkat.

Berdasarkan usia subjek penelitian distribusi serupa didapatkan pada penelitian Riadi⁹ mendapatkan rerata usia pasien 42 tahun dengan jenis kelamin sebagian besar juga perempuan dan pada penelitian Bachtiar dkk.¹¹ mendapatkan rerata usia pasien dengan nilai median 49 tahun dengan kisaran antara 13-86 tahun. Tidak ada hubungan yang konsisten antara umur dengan kadar NO pada orang dewasa, akan tetapi pada anak-anak dikatakan kadar NO meningkat dengan bertambahnya umur. Pada orang dewasa terdapat laporan yang berbeda mengenai kadar NO berdasarkan jenis kelamin, siklus menstruasi dan kehamilan dan sebaiknya dicatat pada saat pengukuran NO.⁴

Fitriani dkk.¹² mendapatkan prevalensi riwayat rinitis yang tinggi sebesar 44%, rinitis dalam 12 bulan terakhir 32,9% dari 149 siswa SMP yang berusia 13-14



Gambar 5. *Boxplot* perbandingan kadar NO dengan klasifikasi asma



Gambar 6. Perbandingan kadar NO dengan riwayat rinitis alergi

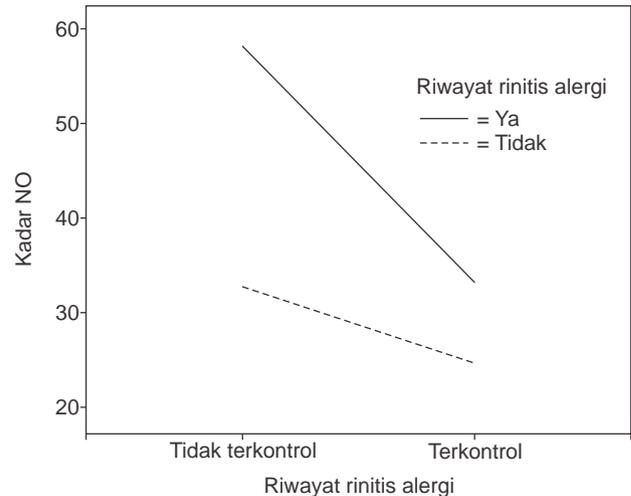
tahun di Jakarta Selatan. Rinitis dan asma dapat terjadi bersamaan dan paling sering ditemukan pada anak. Faktor yang berkaitan antara asma dan rinitis antara lain mempunyai faktor predisposisi genetik yang sama, mukosa saluran napas yang sama, peranan inflamasi yang sama pentingnya dalam patogenesis keduanya.

Ilyas dkk.¹³ dalam penelitiannya berdasarkan derajat obstruksi dengan menggunakan nilai VEP₁/KVP mendapatkan tanpa obstruksi 43 orang (43%), obstruksi ringan 29 orang (29%) obstruksi sedang 27 orang (27%) dan obstruksi berat 1 orang (1%) dari 100 subjek pasien asma stabil di RS Persahabatan dan tidak dibedakan antara asma terkontrol dan tidak terkontrol.

Berdasarkan klasifikasi asma, Ilyas dkk.¹³ mendapatkan asma intermiten 22 orang (22%), asma persisten ringan 45 orang (45%) dan asma persisten sedang 33 orang (33%) dan tidak didapatkan asma persisten berat serta tidak dibedakan antara asma terkontrol dan tidak terkontrol pada penelitian ini. Hasil uji kesetaraan karakteristik pada penelitian ini mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan antara karakteristik jenis kelamin, pendidikan, umur, derajat obstruksi, riwayat rinitis alergi dan klasifikasi asma pada asma terkontrol dan tidak terkontrol.

Hasil pemeriksaan kadar NO

Hasil pemeriksaan NO pada seluruh subjek penelitian mendapatkan nilai median 30 ppb. Dengan



Gambar 7. Perbandingan kadar NO pada kelompok asma dengan riwayat rinitis alergi

menggunakan kadar NO > 50 ppb sebagai titik potong nilai tinggi, 18 subjek penelitian didapatkan memiliki sebaran kadar NO > 50 ppb, hampir sebagian besar didapatkan dengan jenis kelamin perempuan yaitu 13 orang, 11 orang tanpa obstruksi dengan nilai VEP₁/KVP >75%, berumur dewasa muda kisaran 21-59 tahun dan memiliki riwayat rinitis alergi pada 14 orang, sedangkan dari tingkatan klasifikasi asma 8 orang merupakan asma persisten ringan dan 9 orang asma persisten sedang, hanya 1 orang dengan asma intermiten. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi tingginya kadar NO adalah teknik pengukuran NO, *exhalation*

flow rate, umur, berat dan tinggi badan, kebiasaan merokok, genetik, jenis kelamin, infeksi, obat-obatan antiinflamasi dan diet yang mengandung nitrat. Sejauh mana faktor-faktor tersebut seperti karakteristik demografi, variasi individual mempengaruhi kadar NO sangat sulit untuk dinilai.^{4,14,15} Untuk menghindari bias dalam penelitian sudah dimasukkan dalam kriteria eksklusi penelitian dan menjalankan prosedur pengukuran kadar NO sesuai panduan dari *American Thoracic Society* (ATS).

Perbandingan kadar NO antara asma terkontrol dan tidak terkontrol

Pada beberapa penelitian menemukan kadar NO meningkat pada asma berat dan asma tidak terkontrol.¹⁴ Riadi⁹ dalam penelitiannya mendapatkan perbandingan penggunaan ACT terhadap kadar NO yaitu rerata kadar NO pada kelompok asma terkontrol penuh adalah 20 ppb pada 5 orang, asma terkontrol sebagian adalah 27 ppb pada 21 orang dan asma tidak terkontrol adalah 49 ppb pada 9 orang. Median pada masing-masing sebesar 19 ppb pada asma terkontrol penuh, 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. Hasil penelitian yang didapatkan hampir sama hanya pada penelitian Riadi⁹ tidak mengelompokkan asma menjadi asma terkontrol dan tidak terkontrol.

Han dkk.¹⁶ mendapatkan nilai median NO (*interquartile range*) pada kelompok asma terkontrol penuh 30,9 (46,2), terkontrol sebagian 32,6 (15,8) dan 38,7 (32,1) ppb pada asma tidak terkontrol dari 71 sampel penelitian. Meskipun pada penelitian ini mendapatkan kecenderungan kadar NO pada kelompok asma tidak terkontrol lebih tinggi, akan tetapi perbedaan antara ketiga kelompok asma tidak bermakna secara statistik. Hasil yang berbeda dengan penelitian kami disebabkan jumlah sampel dan karakteristik penelitian yang berbeda, pada penelitian Han dkk.¹⁶ tidak mengeksklusi kebiasaan merokok yang diketahui dapat mempengaruhi nilai NO. Taylor dkk.¹⁷ pada penelitian tentang interpretasi kadar NO udara

ekspirasi mendapatkan batasan kadar NO normal dengan kisaran 5-25 ppb, sedang 25-50 ppb dan di atas 50 ppb 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. Kelompok terkontrol sebagian pada penelitian ini menunjukkan kadar NO sebesar 29 ppb dan terdapat gejala klinis yang sesuai dengan asma derajat sedang pada kadar NO. Pada kelompok tidak terkontrol menunjukkan kadar NO sebesar 50 ppb dan dianggap tinggi. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar NO pada asma terkontrol dan terkontrol sebagian namun secara klinis menunjukkan perbedaan dan sesuai dengan penelitian tersebut. Kadar NO pada udara ekspirasi pada beberapa penelitian lebih baik mencerminkan tingkat kontrol asma daripada derajat beratnya asma. Meskipun kadar NO pada udara ekspirasi sudah menunjukkan manfaatnya dalam studi penelitian sebagai penanda inflamasi untuk memonitor inflamasi pada saluran napas dan tingkat kontrol asma, kurangnya konsistensi dalam temuan penelitian menunjukkan kewaspadaan, hanya melalui tambahan rancangan penelitian yang baik, penelitian longitudinal dengan kegunaan klinis dapat dijelaskan dengan lebih meyakinkan.¹⁴

Pasien asma terkontrol penuh dengan keadaan yang stabil memiliki kisaran kadar NO 22-44 ppb dengan nilai rerata 33 ppb dengan CI 95%.^{dikutip dari 15} Kadar NO pada udara ekspirasi merupakan indikator yang baik untuk menilai tingkat kontrol asma dengan *odds ratio* 5,52 untuk kontrol asma yang buruk dengan kadar NO < 30 ppb. Dalam penelitian yang sama kadar NO di bawah 20 ppb merupakan indikator kontrol asma yang baik.^{dikutip dari 8} Matsunaga dkk.¹⁸ mendapatkan kadar NO > 39,5 ppb dengan nilai sensitivitas 67% dan spesifisitas 76% untuk menentukan asma tidak terkontrol. Riwayat merokok sebelumnya, eosinofil darah dan rhinosinusitis kronik pada penelitian ini diidentifikasi sebagai prediktor bebas terhadap tingginya kadar NO. Matsunaga dkk.¹⁸ menggunakan penilaian ACT < 20 sebagai asma tidak terkontrol berbeda dengan penelitian yang kami lakukan. Meskipun berbeda namun akurasi NO yang didapatkan juga tidak mencapai standar terbaik di atas 80% sama dengan penelitian yang kami lakukan

dikarenakan pada penelitian kami bias riwayat rinitis alergi yang sangat mempengaruhi kadar NO.

Perbandingan kadar NO dengan derajat obstruksi

Hasil uji *Kruskall Wallis* mendapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar NO dengan derajat obstruksi. Riadi⁹ dalam penelitiannya mendapatkan bahwa pada kondisi asma tidak eksaserbasi terdapat kecenderungan kadar NO semakin meningkat dan VEP₁/prediksi akan semakin menurun. Hal ini diperkuat dengan hasil uji korelasi *Pearson*, bahwa terdapat hubungan ($p=0,036$) dengan kekuatan korelasi cukup ($r=-0,356$). Beberapa penelitian yang menghubungkan antara kadar NO dan faal paru juga memperlihatkan hal yang sama. Selain inflamasi, hal lain seperti *airway remodelling* juga dapat menyebabkan terjadinya obstruksi saluran napas pada pasien asma. Ratnawati dkk.¹⁹ juga mendapatkan hasil tidak terdapat hubungan antara kadar NO dengan VEP₁, atau VEP₁/KVP pada pasien asma dengan atau tanpa pengobatan inhalasi kortikosteroid. Han dkk.¹⁶ dalam penelitiannya juga tidak menemukan hubungan antara kadar NO dengan nilai VEP₁ ($r=0,038$, $p=0,754$) atau indeks obstruksi saluran napas. Hasil ini memberikan arti bahwa kondisi secara keseluruhan dari asma yang terkontrol tidak dapat hanya ditentukan dari kadar NO dan tingkat kontrol asma tidak bisa memprediksi tingkat peradangan eosinofilik saluran napas. Meskipun 5 hal dari ACT sudah mencerminkan gejala asma siang dan malam hari, limitasi aktivitas sehari-hari, frekuensi penggunaan obat pelega dan persepsi tentang kontrol asma, kelima hal tersebut tidak mencerminkan fungsi paru, derajat inflamasi dan frekuensi serangan asma.

Perbandingan kadar NO dengan klasifikasi asma

Meskipun NO pada asma intermiten adalah yang paling rendah, namun hasil uji *Kruskall Wallis* mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara seluruh kelompok.

Stirling dkk.²⁰ mendapatkan kadar NO tinggi pada *difficult asthma* (mean 13,9 ppb, 95% CI 9,3-18,5) dibandingkan kontrol (7,4 ppb, 95%CI 6,9-7,8; $p<0,002$) akan tetapi lebih rendah dibandingkan dengan

kelompok asma ringan yang belum pernah menggunakan steroid (36,9 ppb, 95% CI 34,6-39,3; $p<0,001$). Pada kelompok *difficult asthma* sebagian memiliki keluhan sesuai dengan asma persisten sedang dan berat dengan pemakaian kortikosteroid dosis tinggi. Dweik dkk.²¹ tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna kadar NO antara asma berat dengan asma tidak berat. Proporsi individu dengan kadar NO yang tinggi (35 ppb) adalah sama (40%) diantara kelompok asma berat dan tidak berat, meskipun terapi kortikosteroid yang lebih tinggi diberikan pada kelompok asma berat. Semua pasien asma dan kadar NO yang tinggi memiliki reaktivitas saluran napas yang lebih tinggi, terdapat bukti peradangan alergi pada saluran napas dari sputum eosinofil, terdapat bukti atopi dari tes kulit positif, serum IgE dan eosinofil yang tinggi dalam darah, hiperinflasi yang berlebihan, akan tetapi masih rendahnya kesadaran tentang keluhan yang dirasakan. Kadar NO yang tinggi pada kelompok asma berat dicirikan memiliki obstruksi saluran napas yang berat, hiperinflasi dan kunjungan yang lebih sering ke unit gawat darurat. Jatakanon dkk.²² mendapatkan hasil kadar NO pada asma ringan dan berat meningkat lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,001$). Akan tetapi kadar NO tidak berbeda bermakna antara asma sedang dengan asma berat. Hasil penelitian ini mengkonfirmasi peranan eosinofil pada asma akan tetapi juga menunjukkan peran potensial netrofil pada asma yang lebih berat. Kadar NO biasanya meningkat pada asma ringan akan tetapi hampir normal pada asma sedang yang stabil diobati dengan kortikosteroid.¹⁴ Perbedaan hasil penelitian ini bisa dijelaskan bahwa klasifikasi asma ditegakkan berdasarkan klinis yang terdiri dari gejala harian, gejala mingguan, gejala bulanan, gejala malam dan gangguan aktivitas serta nilai VEP₁/prediksi dari spirometri, bila didapatkan ketidaksesuaian antara klinis dan nilai VEP₁/prediksi, pada penelitian ini lebih menekankan nilai VEP₁/prediksi yang merupakan penilaian objektif untuk menentukan klasifikasi asma.

Perbandingan kadar NO dengan riwayat rinitis alergi

Hasil uji *Mann Whitney* mendapatkan perbedaan

yang bermakna antara kedua kelompok asma terkontrol dan tidak terkontrol dengan nilai $p = 0,002$. Kadar NO meningkat pada subjek dengan rinitis alergi.⁸ Pada penelitian ini kadar NO meningkat pada subjek penelitian dengan riwayat rinitis alergi dan pada saat pemeriksaan kadar NO pasien tidak berada dalam keadaan eksaserbasi dan didapatkan kadar NO > 50 ppb. Riwayat rinitis alergi sangat mempengaruhi kadar NO meskipun pada saat pemeriksaan pasien tidak dalam keadaan serangan rinitis akut. Pada penelitian ini didapatkan kadar NO paling tinggi pada asma tidak terkontrol dengan disertai riwayat rinitis alergi dengan nilai rerata 58,29 ppb. Pada pasien asma atopi dengan gejala kekambuhan yang jarang dalam beberapa tahun terakhir dan tidak menunjukkan inflamasi eosinofil saluran napas pada biopsi bronkus, ternyata didapatkan kadar NO yang juga meningkat.¹⁵ Han dkk.¹⁶ menemukan 87,3% dengan rinitis kronis dari 71 pasien asma dan didapatkan kadar NO pada pasien asma atopi secara statistik lebih bermakna dibandingkan dengan asma non atopi dengan nilai median NO pada asma atopi 37,2 ppb dan asma non atopi 29,2 ppb dengan nilai $p=0,042$. Meskipun pada penelitian ini tidak dapat menunjukkan hubungan NO dengan nilai VEP_1 ($r=0,038$, $p=0,754$), hubungan NO dengan jumlah eosinofil darah tepi merefleksikan inflamasi eosinofil saluran napas secara statistik bermakna ($r=0,428$, $p<0,001$). Pada pasien atopi dengan rinitis alergi tetapi bukan asma juga didapatkan kadar NO yang meningkat.¹⁵ Atopi pada anak tanpa disertai penyakit asma berhubungan erat dengan tingginya kadar NO, namun hubungan kadar NO dengan atopi pada orang dewasa adalah lemah. Pengaruh atopi diamati hanya pada anak-anak, efek gabungan dari atopi dan rinitis pada orang dewasa menghasilkan kadar NO yang tinggi. Hasil ini mendukung bahwa atopi dan rinitis harus dipertimbangkan ketika menafsirkan dan mendefinisikan referensi kadar NO. Kadar NO lebih tinggi pada individu dengan rinitis dan atau dengan atopi tanpa dijumpai gejala klinis. Efek ini memang kecil dan tampaknya menjadi variabel bebas dan harus diteliti lebih jauh dengan menggunakan analisis multivariat. Paparan terhadap alergen secara terus menerus pada penderita asma atopi berhubungan dengan kadar NO

yang tinggi secara bermakna, hal yang menarik paparan terhadap alergen tanpa ada sensitisasi spesifik tidak akan menyebabkan meningkatnya kadar NO.^{23,24}

Kelemahan pada penelitian ini adalah riwayat rinitis alergi didapatkan dari anamnesis pasien asma dan tidak dilakukan pemeriksaan lebih lanjut untuk menentukan ada tidaknya atopi pada pasien asma.

KESIMPULAN

1. Nilai median NO pada keseluruhan subjek penelitian 29,5 ppb dengan nilai terendah 5 ppb dan tertinggi 142 ppb.
2. Nilai median NO pada asma tidak terkontrol adalah 40 ppb dan asma terkontrol 27 ppb dan terdapat perbedaan bermakna secara statistik.
3. Terdapat perbedaan NO yang bermakna antara asma terkontrol dan tidak terkontrol dan NO pada titik potong 30 ppb.
4. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar NO dengan derajat obstruksi berdasarkan nilai VEP_1/KVP .
5. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar NO dengan klasifikasi asma.
6. Terdapat perbedaan bermakna antara kadar NO dengan riwayat rinitis alergi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mangunegoro H, Widjaja H, Sutoyo K, Yunus F, Pradjanparamita, Suryanto E, editor. Asma pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI. 2004.
2. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. 2009.p.1-69.
3. Ratnawati R, Thomas PS. Exhaled nitric oxide in pediatric asthma. *Chron Respir Dis*. 2005;2:163-74.
4. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Care Med*. 2005;171:912-30.
5. Sade K, Kivity S. Nitric oxide in asthma. *Israel Med Assoc J*. 2002;4:196-8.

6. Dupon LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*. 2003;123:751-6.
7. Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide: A new lung function test. *Thorax*. 1996;51:233-7.
8. Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: An update. *Respirology*. 2010;15:57-70.
9. Arief RA. Perubahan kadar nitrit oksida pada asma eksaserbasi dan tidak eksaserbasi di RS Persahabatan. Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta; 2012.
10. Atmoko W, Faisal HKP, Bobian ET, Adisworo MW, Yunus F. Prevalens asma tidak terkontrol dan faktor-faktor yang berhubungan dengan tingkat kontrol asma di poliklinik asma Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta. *J Respir Indo*. 2011;31:53-60.
11. Bactiar D, Wiyono WH, Yunus F. Asma terkontrol di klinik asma RS Persahabatan Jakarta 2009. *J Respir Indo*. 2011;31:90-100.
12. Fitriani F, Yunus F, Rasmin M. Prevalens asma pada siswa usia 13-14 tahun dengan menggunakan kuesioner ISSAAC dan uji provokasi bronkus di Jakarta Selatan. *J Respir Indo*. 2011;31:81-9.
13. Ilyas M, Yunus F, Wiyono WH. Correlation between asthma control test (ACT) and spirometry as tool of assessing of controlled asthma. *J Respir Indo*. 2010;30:190-6.
14. Rodway GW, Choi J, Hoffman, Sethi JM. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: Clinical implications. *Chron Respir Dis*. 2009;6:19-29.
15. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SAA, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1033-41.
16. Han CH, Park Y, Kwak HJ, Kim S, Kim TH, Sohn JW, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and levels asthma control in asthma patients treated with inhaled corticosteroid. *Tuberc Respir Dis*. 2011;71:106-13.
17. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61: 817-27.
18. Matsunaga K, Yanagisawa S, Hirano T, Koaral A, Akamatsu K, Sugiura H, et al. Associated demographics of persistent exhaled nitric oxide elevation in treated asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:775-81.
19. Ratnawati, Morton J, Henry RL, Thomas PS. Pengukuran *nitric oxide* udara napas pada anak asma. *J Respir Indo*. 2005;3:110-6.
20. Stirling RG, Kharitonov SA, Champbell D, Robinson DS, Durham SR, Chung KF. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax*. 1998;53:1030-4.
21. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-15.
22. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1532-9.
23. Pendharkar S, Mehta S. The clinical significance of exhaled nitric oxide in asthma. *Can Respir J*. 2008;15:99-106.
24. Linhares DE, Jacinto T, Pereira AM, Fonseca JA. Effects of atopy and rhinitis on exhaled nitric oxide values a systematic review. *Clin Transl Allergy*. 2011;1:1-7.