



# Uji Provokasi Bronkus dengan Salin Hipertonis

Bambang Supriatno, Nastiti N. Rahajoe

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

## ABSTRAK

Prevalensi asma makin meningkat baik di negara maju maupun negara berkembang seperti Indonesia. Diagnosis asma berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan penunjang baku menggunakan uji provokasi dengan histamin atau metakolin. Mengingat histamin sulit didapat, maka dicari beberapa alternatif antara lain menggunakan salin hipertonis (NaCl 4,5%). Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan sensitivitas dan spesifisitas uji provokasi salin hipertonis dibandingkan dengan histamin. Metodologi yang digunakan adalah desain uji diagnostik membandingkan uji provokasi salin hipertonis dengan histamin. Pasien yang telah didiagnosis asma berdasarkan kriteria Konsensus Nasional Penanganan Asma Anak menjalani uji provokasi dengan salin hipertonis atau dengan histamin; 30 pasien dengan salin hipertonis dan 22 pasien dengan histamin. Didapatkan bahwa usia terbanyak adalah 9 tahun dengan perbandingan lelaki dan perempuan adalah 3:1. Yang terbanyak menderita asma episodik jarang (70,0%). 70,0% dengan riwayat atopi pada keluarga sedangkan atopi pada pasien 66,7%. Uji provokasi bronkus dengan salin hipertonis menghasilkan 53,3% positif, sedangkan uji provokasi dengan histamin 68,2% positif. Berdasarkan derajat asma didapatkan bahwa pada asma episodik jarang 9/21(42,9) % positif terhadap salin hipertonis dan 9/15(60) % positif terhadap histamin. Sedangkan pada asma episodik sering masing-masing 7/9(77,8) % dan 6/7(85,7)% positif terhadap salin hipertonis dan histamin. Berdasarkan hasil di atas didapatkan sensitivitas 86,7% dan spesifisitas 85,7% dengan nilai prediktif positif 92,9% dan nilai prediktif negatif 75,0%. Uji provokasi bronkus menggunakan salin hipertonis dapat digunakan sebagai alternatif untuk diagnosis asma dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 86,7% dan 85,7%.

*Kata kunci: asma, uji provokasi bronkus, salin hipertonis*

## PENDAHULUAN

Asma didefinisikan sebagai gangguan inflamasi kronik saluran nafas dengan banyak sel yang berperan, khususnya sel *mast*, eosinofil dan limfosit T. Pada orang yang rentan inflamasi ini menyebabkan episode mengi berulang, sesak nafas, sempit dada dan batuk khususnya pada malam atau dini hari. Gejala ini biasanya berhubungan dengan penyempitan jalan nafas yang luas namun bervariasi, yang paling tidak sebagian bersifat reversibel baik spontan maupun dengan pengobatan. Inflamasi ini juga berhubungan dengan hipereaktivitas jalan nafas terhadap berbagai rangsangan.<sup>1</sup>

Definisi di atas sehari-hari sukar diterapkan. Untuk itu Unit Kerja Koordinasi (UKK) Pulmonologi PP IDAI merumuskan definisi asma sebagai batuk dan/atau mengi berulang dengan karakteristik timbul secara episodik, cenderung malam hari/dini hari (nokturnal), musiman, setelah aktifitas fisik, serta adanya riwayat asma atau atopi lain pada pasien atau keluarganya.<sup>2</sup>

Diagnosis asma sebenarnya tidak sulit. Pasien umumnya mempunyai riwayat serangan yang berulang dan kadang-kadang hilang secara spontan. Apabila pasien tidak dalam serangan, pemeriksaan fisik, spirometri dan foto toraks dapat normal walaupun anamnesis mencurigakan adanya asma. Dalam hal/keadaan ini perlu dilakukan uji provokasi bronkus.

Uji provokasi bronkus bertujuan untuk mengetahui ada/tidaknya hipereaktivitas bronkus, suatu kelainan yang mendasari asma.<sup>4,5</sup> Diketahui ada beberapa macam uji provokasi bronkus berdasarkan jenis rangsangan dan cara pemberiannya. Cara yang telah diketahui dan digunakan secara umum adalah menggunakan histamin dan metakolin serta uji beban kerja; sedangkan cara lain adalah dengan inhalasi salin hipertonis yang akhir-akhir ini makin diminati.<sup>4,6,7</sup>

Penelitian ini mengenai uji provokasi bronkus dengan inhalasi salin hipertonis untuk dibandingkan sensitivitas dan spesifisitasnya terhadap uji menggunakan histamin.



## METODOLOGI

Desain penelitian ini adalah untuk membandingkan suatu perangkat diagnostik dengan baku emas; dalam hal ini uji provokasi dengan salin hipertonic dibandingkan dengan uji menggunakan histamin.

Penelitian dilakukan di Subbagian Pulmonologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM sejak November 2000 - November 2001. Setiap pasien asma yang berobat di Poliklinik Pulmonologi Anak dan berusia di atas 6 tahun menjalani uji provokasi dengan salin hipertonic dan dengan histamin. Kriteria inklusi adalah pasien sudah didiagnosis asma berdasarkan Konsensus Nasional penanganan asma anak, berusia di atas 6 tahun dan dapat melakukan uji fungsi paru dengan baik dan benar, bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi *informed consent*, tidak menggunakan natrium kromoglikat, nedokromil, bronkodilator kerja cepat atau ipatropium bromida dalam 6 jam sebelum provokasi, tidak menggunakan bronkodilator lepas lambat dalam 12 jam sebelum provokasi dan dapat menggunakan spirometer dengan baik. Kriteria eksklusi adalah apabila nilai FEV1 kurang dari 65%. Uji provokasi salin hipertonic menggunakan larutan NaCl 4,5% produksi Otsuka, dilakukan sesuai dengan cara Anderson.

## Uji provokasi

Menggunakan *nebulizer* ultrasonik dengan kecepatan antara 1,5 - 2 ml per menit. *Canister* diisi dengan 200 ml larutan salin 4,5%, bila berkurang harus diisi kembali agar volumenya tidak kurang dari 150 ml, *canister* dihubungkan dengan *nebulizer*. Sebelum uji dilakukan *canister*, tabung aerosol serta penutupnya ditimbang.

Diberikan pemaparan awal memakai *nebulizer* ultrasonik selama 30 detik, semenit kemudian dilakukan pemeriksaan FEV1 sebanyak 2 atau 3 kali. Provokasi berikutnya 3 menit setelah yang pertama. Jika FEV1 menurun sebesar < 20%, maka waktu paparan ditingkatkan 2 kali lipat. Jika FEV1 menurun  $\geq$  20% atau setelah pemberian 23 ml salin hipertonic maka provokasi dihentikan. Periode inhalasi adalah 30 detik, 1 menit, 2 menit, 4 menit dan 8 menit. Setelah uji dilakukan, *canister*, tabung aerosol serta penutupnya ditimbang.

Uji provokasi dikatakan positif jika terjadi penurunan FEV1  $\geq$  20% nilai prediksi; dikatakan negatif apabila setelah paparan inhalasi selama 8 menit selama proses tidak terjadi penurunan FEV1  $\geq$  20% nilai prediksi. Hasilnya dicatat menggunakan formulir yang telah disediakan. Selain pencatatan uji provokasi, juga dilakukan penelusuran anamnesis dan pemeriksaan yang sudah pernah dijalani.

Tanpa mengetahui hasil uji provokasi salin hipertonic sebelumnya, minimal 2 minggu kemudian pasien menjalani uji provokasi dengan histamin dengan cara standar. Dikatakan positif apabila selama proses provokasi terjadi penurunan FEV1  $\geq$  20% dibanding prediksi. Dikatakan negatif apabila selama proses provokasi berlangsung tidak terjadi penurunan FEV1  $\geq$  20% nilai prediksi atau setelah pemberian histamin dosis 8 mg/ml.

## HASIL

### Karakteristik pasien

Terdapat 22 anak lelaki dan 8 anak perempuan dengan perbandingan 3:1. Usia berkisar antara 7 - 15 tahun dengan usia terbanyak 9 tahun. Asma yang terutama adalah asma episodik jarang (70,0%), tidak dijumpai asma persisten. Riwayat atopi keluarga didapatkan pada 70,0%, sedangkan atopi pasien 66,7%.

Gejala yang selalu ada adalah batuk, sedangkan *wheezing* hanya dijumpai pada 36,7% pasien asma. Sebagian besar pasien tidak terganggu baik aktivitas maupun tidurnya (80,0%). Paparan terhadap rokok dijumpai pada 26,7%, sedangkan kapuk 50%, obat nyamuk 56,7%, bulu binatang 40,0%. Peningkatan IgE dan eosinofil total masing-masing dijumpai pada 70,0% dan 73,3% pasien asma. Uji kulit dilakukan pada 20 pasien dengan hasil uji positif pada 15/20 (75%) pasien, terutama (90%) positif terhadap tungau debu rumah.

Tabel 1. Karakteristik pasien

	Jumlah	
	Lelaki n(%)	Perempuan n(%)
<b>Umur (tahun):</b>		
• 6-<9	3(13,7)	0(0,0)
• 9-<12	8(36,3)	5(62,5)
• 12-<15	8(36,3)	2(25,0)
• >15	3(13,7)	1(12,5)
<b>Klasifikasi asma:</b>		
• AEJ	14(63,6)	7(87,5)
• AES	8(36,4)	1(12,5)
• Persisten	0(0,0)	0(0,0)
<b>Atopi pasien</b>		
• Positif	15(68,1)	5(62,5)
• Negatif	7(31,9)	3(37,5)
<b>Atopi keluarga</b>		
• Positif	16(72,7)	5(62,5)
• Negatif	6(27,3)	3(37,5)



## HASIL PENELITIAN



Hasil positif uji provokasi dengan salin hipertonic dijumpai pada 16/30(53,3)% pasien sedangkan pada provokasi dengan histamin dijumpai pada 15/22(68,2)% pasien. Apabila dirinci lebih jauh ternyata pada asma episodik jarang dijumpai positif pada 9/21(42,9)% pasien, sedangkan pada asma episodik sering pada 7/9(77,9)% pasien (**tabel 2**). Pada penelitian ini hanya 22 pasien saja yang diuji provokasi dengan histamin karena keterbatasan bahan uji.

**Tabel 2. Sebaran provokasi dengan salin hipertonic berdasarkan derajat asma**

	Salin hipertonic (n=30)		Histamin (n=22)	
	Positif (%)	Negatif (%)	Positif (%)	Negatif (%)
AEJ	9(42,9)	12(57,1)	9(60,0)	6(40,0)
AES	7(77,8)	2(22,2)	6(85,7)	1(14,3)
Asma persisten	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)

Terdapat 13 pasien yang positif terhadap keduanya (**tabel 3**).

**Tabel 3. Hubungan antara provokasi salin hipertonic dengan provokasi histamin**

		Histamin		Total
		Positif	Negatif	
Salin	Positif	13	1	14
hipertonic	Negatif	2	6	8
<b>Total</b>		<b>15</b>	<b>7</b>	<b>22</b>

Sensitivitas : 13/15 (86,7%)

Spesifisitas : 6/7 (85,7%)

PPV : 13/14 (92,9%)

NPV : 6/8 (75,0%)

## DISKUSI

### Karakteristik pasien

Pada penelitian ini didapatkan perbandingan antara lelaki dan perempuan adalah 3:1. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang mendapatkan bahwa pada asma anak sampai usia pubertas, lelaki lebih banyak dijumpai. Perbedaan ini sampai saat ini belum dapat diterangkan, namun diduga karena kaliber atau ukuran saluran napas pada anak lelaki sampai usia tersebut lebih kecil dibandingkan perempuan.<sup>8</sup>

Usia pasien pada penelitian ini di atas 7 tahun mengingat anak usia di bawah 7 tahun belum dapat menjalani pemeriksaan uji fungsi paru dengan benar. Kanengiser<sup>9</sup> dan Crenesse,<sup>10</sup> mendapatkan data bahwa pemeriksaan spirometri atau uji fungsi paru pada anak 3-5 tahun harus hati-hati diinterpretasi.

Gejala yang selalu ada adalah batuk dan 36,7 % pasien pernah mengalami *wheezing*. Hal ini sesuai dengan definisi asma berdasarkan Konsensus Nasional Penanganan Asma Anak,<sup>2</sup> maupun konsensus internasional.<sup>11</sup> Entri atau gejala awal yang harus diwaspadai adalah batuk dan atau mengi. Batuknya bersifat episodik (berulang), terutama pada malam hari, dan kadang-kadang dapat sembuh dengan atau tanpa pengobatan.

Gangguan tidur maupun aktifitas sehari-hari yang kadang-kadang saja dapat sesuai dengan diagnosis asma. Sebagian besar asma pada penelitian ini adalah asma episodik jarang (70,0%), tidak dijumpai asma persisten. Pada asma episodik jarang biasanya memang tidak dijumpai gangguan tidur maupun aktifitas sehari-hari.<sup>1,2,11</sup>

Peran paparan terhadap rokok, kapuk, obat nyamuk dan bulu binatang sesuai dengan kepustakaan; hal di atas merupakan alergen yang sering mencetuskan serangan asma. Tungau debu rumah merupakan alergen yang tersering. Di antara hasil uji kulit yang positif ternyata 90,0% positif terhadap tungau debu rumah. Atopi keluarga merupakan faktor yang penting untuk terjadinya asma, demikian pula atopi pada pasien itu sendiri. Atopi pada pasien terutama berupa urtikaria dan rinitis. Hal ini sesuai kepustakaan<sup>8,12</sup>. Kadar Ig E dan eosinofil meningkat pada 70,0% dan 73,3% pasien. Sebenarnya peningkatan eosinofil total dan IgE bukan lagi merupakan patokan karena beberapa produk eosinofi seperti ECP dan EDN diketahui lebih spesifik. Sayangnya pemeriksaan tersebut belum dapat dilakukan di Indonesia, sehingga secara kasar peningkatan eosinofil total dapat digunakan, meskipun tidak berbanding lurus dengan peningkatan ECP maupun EDN.<sup>13</sup>

Pada anak di atas 5 tahun biasanya dilakukan uji kulit terhadap beberapa alergen sebagai kelengkapan pembuktian adanya atopi pada pasien.<sup>12</sup> meskipun tidak selalu sesuai dengan kenyataan karena struktur kulit berbeda dengan keadaan saluran nafas. Pada penelitian ini didapatkan 75,0% uji kulitnya positif yang identik dengan adanya atopi pada pasien.

Sebagian besar pasien pada penelitian ini adalah asma episodik jarang, sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa 70-75% asma adalah asma episodik jarang. Adanya asma yang menetap sampai usia 7 tahun mungkin karena beberapa faktor yang berperan seperti awitan yang dini, seringnya paparan terhadap alergen, faktor atopi, dan adanya penyakit penyerta seperti sinusitis. Untuk itu perlu penelitian lebih lanjut.<sup>8,14</sup>



### Hubungan salin hipertonik dan histamin

Diagnosis asma pada anak yang berusia di bawah 5 tahun agak sulit meskipun kadang-kadang gejalanya sangat jelas. Pada anak di atas 5 tahun, biasanya lebih mudah apabila terdapat fasilitas spirometri untuk uji fungsi paru dan uji provokasi. Uji provokasi dapat dilakukan dengan zat farmakologis seperti histamin dan metakolin atau cara lain non farmakologis seperti beban kerja, udara dingin, dan salin hipertonik.<sup>15-17</sup>

Uji provokasi dengan histamin atau metakolin dianggap sebagai baku emas untuk diagnosis asma; tetapi mengingat histamin dan metakolin sulit didapat dan mungkin dilarang, beberapa ahli mencoba dengan salin hipertonik<sup>4</sup>. Dasar penggunaan salin hipertonik adalah bahwa keadaan hiperosmoler saluran nafas dapat mengakibatkan terjadinya bronkokonstriksi. Mekanisme tersebut di atas telah diketahui sebagai penyebab asma yang terinduksi oleh latihan (*exercise induced asthma/EIA*); selama hiperventilasi terjadi kehilangan cairan di jalan nafas sehingga mengakibatkan hiperosmolaritas *airway lining fluid* yang bisa berperan sebagai stimulus terjadinya bronkokonstriksi.<sup>7,18,19</sup>

Mekanisme yang tepat mengapa rangsangan hiperosmoler akan menyebabkan bronkokonstriksi masih belum jelas; diduga karena hiperosmolaritas memprovokasi pelepasan mediator dari sel *mast* mukosa yang mengakibatkan bronkokonstriksi. Selain itu rusaknya *epithelial tight junction* akibat perbedaan gradien osmotik akan mengakibatkan terpaparnya ujung-ujung saraf sensoris di jalan nafas yang akan menginduksi terjadinya refleksi bronkokonstriksi.<sup>20</sup>

Hipotesis di atas didukung oleh penelitian-penelitian *in vitro* yang memperlihatkan adanya pelepasan histamin dari sel *mast* akibat pemberian salin hipertonis, dan bronkokonstriksi yang diinduksi oleh salin hipertonis ini dapat dihambat dengan pemberian obat-obat yang menstabilkan sel *mast* seperti sodium kromoglikat dan terfenadin.<sup>21</sup> Histamin ini dapat secara langsung menyebabkan bronkokonstriksi maupun secara tidak langsung menyebabkan refleksi bronkokonstriksi melalui nervus vagus.<sup>16</sup> Pada penelitian ini didapatkan sensitivitas 86,7% dan spesifisitas 85,7%. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang mendapatkan sensitifitas 72-85%, sedangkan spesifisitas 85-100%. Dengan hasil tersebut maka tampaknya uji provokasi salin hipertonik dapat dilakukan sebagai alternatif untuk diagnostik asma. Bila ditelusuri lebih jauh, uji provokasi dengan salin hipertonik yang negatif ternyata sebagian besar pada asma episodik jarang. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa salah satu kelemahan uji provokasi salin hipertonik adalah kurang sensitif terhadap asma episodik jarang.<sup>22</sup>

Hasil uji provokasi dengan histamin dapat dibagi menjadi ringan, dan berat berdasarkan PC20 (konsentrasi histamin yang dibutuhkan untuk menurunkan nilai FEV1 sebanyak 20 persen) yaitu kurang dari 2 mg/ml disebut berat sedangkan di atas 2 mg/ml dianggap ringan. Pada uji provokasi dengan salin hipertonik belum ada patokan serupa.<sup>16</sup>

### SIMPULAN

Uji provokasi bronkus dengan salin hipertonis 4,5 % merupakan uji yang mudah dilakukan, mudah didapat, aman, cepat, dapat diulang, mudah diterima oleh subyek dan memberikan hasil yang sama atau tidak jauh berbeda dengan uji provokasi yang sudah lebih dahulu sering dilakukan.

Berdasarkan hasil penelitian ini, uji provokasi dengan salin hipertonik dapat digunakan sebagai alternatif untuk diagnosis asma dengan sensitivitas 86,7% dan spesifisitas 85,7%. Disarankan untuk melakukan penelitian yang sama dengan jumlah sampel yang lebih besar.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Taking a new look at asthma. Disampaikan pada Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop: Asthma management and prevention, Global initiative for asthma.
2. Unit Kerja Koordinasi (UKK) Pulmonologi PPDIAI Indonesia. Tinjauan ulang konsensus nasional penanganan asma pada anak. Disampaikan pada Konsensus nasional asma UKK Pulmonologi IDAI, Bandung, Desember 1998.
3. Nishimura H, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:412-8.
4. Araki H, Sly PD. Inhalation of hypertonic salines as a bronchial challenge in children with mild asthma and normal children. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:99-107.
5. Spector SL. Bronchial provocation test. Weiss EB, Stein M, penyunting. *Bronchial asthma: Mechanism and therapeutics*; edisi ke-3. Little, Brown; 501-12
6. Riedler J, Reade T, Dalton M dkk. Hypertonic saline challenge in an epidemiologic survey of asthma in children. *Am J Respir Crit Med* 1994; 150:1632-9.
7. Smith CM, Anderson SD. Inhalational challenge using hypertonic saline in asthmatic subjects: a comparison with responses to hyperpnea, methacholine and water. *Eur Respir J* 1990; 3:144-51.
8. Martinez FD. Risk factors for the development of asthma. Dalam: Naspitz CK, Szefer SJ, Tinkelman DG, Warner JO, penyunting. *Textbook of Pediatric Asthma*. London: Martin Dunitz; 2001. h.62-82.
9. Kanengiser S, Dozor AJ. Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18:144-9.
10. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: Reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:56-61.
11. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1996; 25:1-17.
12. Woolcock A, Keena V, Peat J. Definition, classification, epidemiology and risk factors. Dalam: O'Byrne PM, Thomson NC, penyunting. *Manual of asthma management*, edisi ke-2. London: WB Saunders, 2001. h.3-18.
13. Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Savolainen K, Kleemola M, Mononen I, et al. Serum eosinophil cationic protein as a predictor of wheezing after bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:397-403.
14. Warner JO. Prediction and prevention of asthma. Dalam: Naspitz CK, Szefer SJ, Tinkelman DG, Warner JO, penyunting. *Textbook of Pediatric Asthma*. London: Martin Dunitz; 2001. h.359-76.
15. Schoor JV, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000; 16:514-33.
16. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-29.
17. Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: Relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:207-14.
18. Anderson SD, Robertson CF, Riedler J. The use of hypertonic saline aerosol for evaluating bronchial hyperresponsiveness for paediatric epidemiological studies. *New York*. 1994:1-13.
19. Marker HK, Walls AF, Goulding D dkk. Airway effects of local challenge with hypertonic saline in exercise-induced asthma. *Am J Respir Crit Med* 1994; 149:1012-9
20. Strauch E, Neupert T, Ihorst G, Vans Gravesande KS, Bohnet W, Hoeldke B, et al. Bronchial hyperresponsiveness to 4,5% hypertonic saline indicates a past history of asthma-like symptoms in children. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:44-50.
21. Silber G, Proud D, Warner J dkk. In vivo release of inflammatory mediators by hyperosmoler solutions. *Am rev respir Dis* 1988;137:606-12.
22. Riedler J, Gamper A, Eder W dkk. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness to 4,5% saline and relation to asthma and allergy symptoms in Austrian children. *Eur Respir J* 1998; 11:355-60.