



Hubungan jumlah eosinofil pada darah tepi dengan derajat serangan asma pada anak

Sumadiono
Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran UGM/RS Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRACT

Sumadiono - *The correlation between the absolute eosinophil count and the degree of asthma attack in children*

Background: The presence of eosinophil in the blood count during an asthmatic attack has been the focus of study. More airway collapse occurred in the eosinophil-positive patients, even the eosinophil-positive patients had a much higher incidence of respiratory failure and mechanical ventilation use than the eosinophil-negative group.

Objectives: The purpose of this study was to know the correlation between the eosinophil count and the degree of the asthma attack in children.

Methods: The subjects of the study were medical records of the asthmatic children who were hospitalized in Sardjito Hospital from 1995 to 2000. The asthma criteria was according to the international consensus. The asthma attack degree evaluation was according to *GINA* classification. Exclusion criterias: the patients with parasitic infection and no asthmatic respiratory disturbances patients.

Results: There were 169 asthmatic patients hospitalized in Sardjito Hospital from 1995 to 2000. The incidence of the hospitalized asthmatic patients was tend to increase from year to year. The percentage of the asthmatic patients with mild and severe degree attack tend to increase. The mean of the absolute eosinophil count in some degree attack group were 143.4 in mild 221.9 and in severe degree attack group were 350.7.

Conclusion: There was no significant difference of the absolute eosinophil count between some, mild and severe degree attack of the asthma patients.

Key words: asthma - children - eosinophil - degree of attack

ABSTRAK

Sumadiono - *Hubungan jumlah eosinofil absolut pada darah tepi dengan derajat serangan asma pada anak*

Latar Belakang: Jumlah eosinofil di darah tepi pada waktu serangan asma menjadi perhatian untuk penelitian di masa yang akan datang. Kejadian gagal nafas dan penggunaan ventilator mekanik pada penderita asma dengan peningkatan eosinofil lebih tinggi dibanding penderita asma tanpa peningkatan eosinofil. Hal ini penting untuk mengetahui patogenesis dan tindakan pengobatan lebih lanjut pada penderita asma.

Tujuan: Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara jumlah eosinofil absolut pada darah tepi dengan beratnya derajat serangan asma pada anak.

Bahan dan Cara: Subyek penelitian adalah catatan medis penderita asma anak yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito dari tahun 1995 s/d tahun 2000. Kriteria asma sesuai dengan konsensus nasional. Penilaian derajat serangan asma sesuai dengan klasifikasi pada *GINA*. Kriteria eksklusi: penderita dengan infeksi parasit dan gangguan nafas akibat penyakit yang bukan asma.

Hasil: Jumlah penderita asma yang dirawat dari tahun 1995 s/d tahun 2000 adalah 169 anak. Kejadian asma pada anak yang dirawat dari tahun ke tahun cenderung meningkat. Persentase penderita asma derajat serangan sedang dan berat cenderung meningkat. Rerata eosinofil absolut pada penderita asma derajat serangan ringan adalah 143,4, sedangkan pada penderita derajat serangan sedang 221,9 dan berat adalah 350,7.

Simpulan: Tidak ada perbedaan bermakna antara jumlah absolut eosinofil maupun penderita dengan derajat serangan asma ringan, sedang maupun berat.

(*B.I.Ked. Vol. 33, No. 3: 159-164, 2001*)

PENGANTAR

Dewasa ini terjadi peningkatan prevalensi dan derajat asma pada anak, baik di negara maju maupun negara berkembang. Prevalensi asma di beberapa daerah di Indonesia berkisar antara 3,7%-15,18%^{1,2,3}. Faktor gaya hidup dan lingkungan berpengaruh pada timbulnya sensitisasi³. Penyakit ini menyerang semua usia, terutama anak, remaja, dan dewasa muda (usia produktif)⁴. Asma dapat dicetuskan oleh beberapa hal seperti alergen, infeksi saluran nafas, polusi udara, kelelahan, perubahan cuaca, dan stres. Selain itu terdapat faktor predisposisi seperti riwayat atopi dan gender⁵.

Berdasarkan patofisiologinya, pada penderita asma terjadi obstruksi jalan nafas yang merupakan kombinasi dari spasme otot polos bronkus, edema mukosa karena inflamasi saluran nafas, dan sumbatan mukus⁶. Sel-sel inflamasi juga berperan pada patogenesis asma⁷. Egesten & Malm⁸ menyatakan bahwa fungsi utama eosinofil adalah pada pertahanan tubuh terhadap parasit. Eosinofil dapat membunuh beberapa parasit yang berbeda secara *in vitro*, terutama pada fase larva⁸, tetapi mereka juga mempunyai fungsi imunoregulator yang berperan pada remodeling jaringan ikat pada proses inflamasi. Walaupun eosinofil bermanfaat pada *host* (contoh pada infestasi cacing), mereka juga menyebabkan kerusakan jaringan (contoh pada penyakit alergi).

Pada sekitar tahun 1980 sel topeng merupakan fokus dalam pengobatan asma pada tingkat selular. Mediator seperti sodium kromolin dibentuk untuk menstabilkan sel topeng dan diharapkan dapat mencegah pengeluaran mediator-mediator alergi⁹. Akhir-akhir ini keberadaan eosinofil pada darah tepi, sputum, dan jaringan pada saat serangan asma merupakan fokus untuk penelitian kini dan yang akan datang⁹.

Hubungan yang kuat antara asma dan eosinofil telah ditunjukkan dengan penelitian laboratorium pada binatang. Pemberian bahan dalam granula eosinofil menginduksi bronkospasme dan peningkatan sensitivitas jalan nafas seperti terlihat pada penderita asma pada model binatang⁹. Sekali eosinofil teraktivasi, eosinofil akan menghasilkan mediator pro-inflamatorik yang kuat seperti oksigen radikal dan protein-protein yang kaya akan komponen arginin. Jenis protein ini mempunyai efek toksik

langsung terhadap epitel saluran nafas. Kerusakan epitel dapat disebabkan pula oleh enzim protease yang berasal dari sel epitelial, yakni setelah terjadi interaksi langsung antara eosinofil dengan sel epitel tersebut¹⁰.

Wenzel¹⁰ menyatakan bahwa asma berat paling tidak terdiri dari 2 sub tipe patologi yang berbeda berdasar ada tidaknya sel eosinofil. Hal ini dapat memberi pertimbangan klinis dan terapi pada asma yang resisten terhadap pengobatan. Mekanisme inflamasi dan genetik berperan pada dua patologi yang berbeda. Ada satu dugaan bahwa kolaps saluran nafas terjadi pada penderita asma dengan eosinofilia. Penderita dengan eosinofilia mengalami kejadian gagal nafas lebih tinggi dan penggunaan ventilator mekanik lebih sering dibanding dengan kelompok tanpa eosinofil. Eosinofilia berat pada penderita asma diduga akan mengalami komplikasi yang lebih berat.

Artika¹¹ menemukan bahwa ada hubungan linier (positif) antara jumlah eosinofil darah tepi dengan jumlah eosinofil dengan jumlah eosinofil sekret hidung, dan terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah eosinofil darah tepi antara penderita asma ekstrinsik dalam serangan dan kontrol. Jumlah rata-rata eosinofil darah tepi pada penderita asma adalah 501,05 sedang pada kontrol adalah 130,9.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada pergeseran spektrum derajat serangan asma dan apakah ada hubungan antara jumlah eosinofil absolut dan derajat serangan asma.

BAHAN DAN CARA

Penelitian dilakukan secara retrospektif, sampel diambil dari catatan medis penderita asma anak yang dirawat di bangsal anak RS Dr. Sardjito tahun 1995 hingga tahun 2000. Definisi asma berdasarkan Konsensus Internasional dalam publikasi ke III yaitu: mengi berulang dan/atau batuk persisten dalam keadaan di mana asma adalah yang paling mungkin, sebab lain yang lebih jarang telah disingkirkan¹².

Asma juga dinilai berdasarkan derajat serangan⁶. Kriteria penilaian ini diambil dari GINA dengan beberapa perubahan/tambahan dan digunakan sebagai panduan dalam Konsensus Nasional Asma Anak (KNAA), berdasarkan gejala dan tanda klinis,

uji fungsi paru, dan pemeriksaan laboratorium. Parameter klinis untuk penilaian derajat serangan asma pada GINA tersebut antara lain: aktivitas, bicara, posisi, sianosis, kesadaran, mengi, sesak nafas, alat bantu nafas, retraksi, laju nafas, laju nadi, pulsus paradoksus (lihat TABEL 1). Derajat serangan asma akut dapat digolongkan dalam: 1. serangan asma akut ringan; 2. serangan asma akut sedang; 3. Serangan asma akut berat. Butir-butir penilaian yang tercantum dalam tabel tidak harus lengkap terdapat pada setiap pasien.

Menurut GINA derajat serangan asma didasarkan atas gejala dan tanda klinis, uji fungsi paru, dan pemeriksaan laboratorium¹³. Di Indone-

sia penilaian derajat serangan asma biasanya dilakukan berdasarkan gejala klinis saja, karena penggunaan alat untuk uji fungsi paru (spirometer atau *peak flow meter*) belum memasyarakat. Berdasarkan KNAA, disebut serangan ringan apabila dengan sekali nebulisasi pasien menunjukkan respon yang baik (*complete response*); disebut serangan sedang bila dengan pemberian nebulisasi dua atau tiga kali pasien hanya menunjukkan respon parsial; dan bila dengan 3 kali nebulisasi berturut-turut pasien tidak menunjukkan respon (*poor response*), yaitu gejala dan tanda serangan masih ada, maka disebut serangan berat¹².

TABEL 1. – Penilaian derajat serangan asma (GINA)

Parameter klinis, fungsi paru, lab.	Ringan	Sedang	Berat	Ancaman henti napas
Aktivitas	Berjalan; Bayi : menangis keras	Berbicara Bayi : -tangis pendek pendek dan lemah -kesulitan minum	Istirahat Bayi: berhenti makan	
Bicara	Kalimat	Penggal kalimat	Kata-kata	
Posisi	Bisa berbaring	Lebih suka duduk	Duduk bertopang lengan	
Kesadaran	Mungkin teragitasi	Biasanya teragitasi	Biasanya teragitasi	Kebingungan
Sianosis	Tidak ada	Tidak ada	Ada	
Mengi	Sedang, sering hanya pada akhir ekspirasi	Nyaring, sepanjang eksp,+ insp.	Sangat nyaring; terdengar tanpa stetoskop	Sulit/tidak terdengar
Sesak napas	Minimal	Sedang	Berat	
Otot bantu napas	Biasanya tidak	Biasanya ya	Ya	Gerakan paradok torako abdominal
Retraksi	Dangkal, interkostal	Sedang, ditambah retraksi suprasternal	Dalam, ditambah napas cuping hidung	Dangkal/ hilang
Laju napas *)	Meningkat	Meningkat	Meningkat	Menurun
Laju nadi **)	Normal	Takikardi	Takikardi	Bradikardi
Pulsus paradoksus (tdk praktis)	Tidak ada < 10 mmHg	Ada 10-20 mmHg	Ada >20 mmHg	Tidak ada, tanda kelelahan otot
PEFR, FEV1	% nilai dugaan	% nilai terbaik	<40%	
Pra b.dilator	> 60%	40-60%	< 60%	
Pasca b.dilator	> 80%	60-80%	respons < 2 jam	
SaO ₂ %	> 95%	91-95%	< 90%	
Pa O ₂	Normal (biasanya tidak perlu diperiksa)	> 60 mmHg	<60 mmHg	
Pa CO ₂	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg	

*) laju napas normal **) laju nadi normal
 usia < 2 bulan : < 60 x /menit
 usia 2-12 bulan : < 50 x/menit < 160 x/menit
 usia 1-5 tahun : < 40 x/menit < 120 x/menit
 usia 5-8 tahun : < 30 x/menit < 110 x/menit

Pada setiap penderita dicatat data eosinofil darah tepi. Jumlah eosinofil yang dimaksud adalah jumlah eosinofil awal ketika pasien masuk dirawat di rumah sakit. Eosinofilia ringan apabila: $0,4 - 1,5 \times 10^9$ per liter, eosinofilia sedang: $1,5-5,0 \times 10^9$ per liter, dan eosinofilia berat bila $>5,0 \times 10^9$ per liter¹⁰. Pemeriksaan eosinofil darah tepi dilakukan dengan pengecatan rutin menggunakan cat May-Grunwald. Jumlah eosinofil absolut didapat dari perkalian antara persentase eosinofil (pada hitung jenis leukosit) dengan jumlah leukosit total. Jumlah leukosit dan hitung jenis leukosit dilakukan dengan *electronic counter apparatus*. Kriteria eksklusi: penderita dengan infeksi parasit dan gangguan nafas akibat penyakit yang bukan penyakit asma. Hubungan jumlah eosinofil dengan derajat serangan asma dianalisis dengan uji anova (*one way*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penderita asma yang dirawat di bangsal anak RSUP Dr. Sardjito tahun 1995-2000 tercatat 169 orang. Jumlah penderita asma per tahun adalah 11, 16, 26, 24, 40 dan 42. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa ada peningkatan penderita asma yang dirawat dari tahun ke tahun. Penyebab peningkatan prevalensi yang terjadi di seluruh dunia dalam 2 dekade terakhir belum diketahui pasti, namun beberapa faktor yang diduga berhubungan dengan awitan asma dan kematian karena asma telah diidentifikasi.

Faktor risiko timbulnya kejadian asma antara lain adalah kemiskinan, usia ibu melahirkan kurang dari 20 tahun, berat badan lahir kurang dari 2500

gram perokok (lebih dari 1 pak sehari), dan paparan alergen yang terus menerus pada bayi. Faktor risiko tambahan lainnya adalah seringnya mendapat infeksi pernafasan pada masa anak. Polusi udara (terutama di kota-kota besar) yang bertambah berat dari tahun ke tahun mungkin bisa dihubungkan dengan kenaikan prevalensi asma, karena polusi udara oleh ozone, nitrogen dioksid, dan sulfur dioksid dikenal bersifat iritasi terhadap saluran nafas dan akan memperberat asma karena akan meningkatkan reaksi hipersensitivitas non spesifik. Namun data mengenai paparan polusi udara dan hubungannya dengan asma dan rinitis alergik masih kontroversial¹⁴.

Berdasarkan gejala klinis waktu datang, penderita asma yang dirawat di Bagian IKA RSUP Dr. Sardjito tahun 1995-2000 dapat dibagi menjadi tiga golongan serangan, yaitu serangan ringan, sedang, dan berat. TABEL 2 menunjukkan persentase derajat serangan, yaitu asma ringan 52%, sedang 37%, dan berat 11,6%. Penderita dengan derajat serangan ringan lebih banyak dibanding penderita dengan serangan sedang maupun berat, tetapi pada tahun-tahun terakhir (1998, 1999 dan 2000) penderita derajat serangan ringan jumlahnya antara 40%-50%, artinya separo atau lebih penderita yang dirawat sudah mengalami derajat serangan sedang atau berat. Bila dilihat perkembangan dari tahun ke tahun juga tampak bahwa persentase penderita asma derajat serangan sedang dan berat cenderung meningkat. Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama semakin banyak penderita asma yang perlu mendapat perhatian dan pengelolaan yang lebih baik, mungkin juga membutuhkan biaya yang lebih banyak.

TABEL 2. – Jumlah penderita asma menurut derajat serangan tahun 1995-2000

Tahun	Ringan N (%)	Sedang N (%)	Berat N (%)	Total N (%)
1995	9 (81,8)	2 (18,2)	0 (0)	11 (100)
1996	14 (87,5)	2 (12,5)	0 (0)	16 (100)
1997	15 (57,7)	10 (38,5)	1 (3,8)	26 (100)
1998	16 (47,1)	12 (34,0)	6 (17,6)	34 (100)
1999	16 (40)	17 (42,5)	7 (17,5)	40 (100)
2000	21 (50)	17 (40,5)	4 (9,5)	42 (100)
2000	21 (50)	17 (40,5)	4 (9,5)	42 (100)
Jumlah	112 (52)	77 (37)	22 (11)	211 (100)

TABEL 3. – Hubungan rerata eosinofil absolut dengan derajat serangan asma

Derajat serangan	N	Rerata jumlah eosinofil absolut
Ringan	84	143,4
Sedang Berat	58	221,9
Berat	17	350,7

(F = 1,936; p = 0,148)

Rerata eosinofil absolut pada penderita asma derajat serangan ringan adalah 143,4 sedangkan pada yang sedang adalah 221,9 dan pada yang berat adalah 350,7 (lihat TABEL 3). Istilah eosinofilia digunakan bila kadar eosinofil darah tepi lebih dari 450 sel/mm³(12). Saleh dkk (1998) menemukan bahwa jumlah rata-rata eosinofil darah tepi pada penderita asma dalam serangan derajat ringan 429,77, pada serangan derajat sedang 544,60, dan pada serangan derajat berat 304,04. Pada penelitian ini jumlah eosinofil absolut pada darah tepi pada semua derajat serangan asma masih di bawah 450 sel/mm. Rendahnya eosinofil pada penderita asma ini oleh karena beberapa kemungkinan, antara lain 1) eosinofil darah tepi sudah berkurang saat serangan, 2) pemakaian kortikosteroid 4-8 jam sebelum serangan, yang dapat menurunkan jumlah eosinofil; meskipun hal ini juga diragukan karena bila kortikosteroid sebagai antiinflamasi diberikan saat itu seharusnya mampu mencegah serangan asma sehingga asma tidak timbul; 3) Eosinofil darah tepi belum meningkat saat serangan sebab pada fase respon imun lambat (*late immune response*) yang terjadi setelah 6-8 jam sesudah respon imun awal (bronkokonstriksi), terjadi fase hiperresponsif jalan nafas yang berlanjut dan adanya infiltrasi eosinofil dan neutrofil. Eosinofil merupakan sel yang terutama berada di jaringan.

Eosinofil berkembang pada sumsum tulang dan berfungsi di jaringan perifer⁸. Diduga eosinofil mempunyai fungsi yang bermanfaat bagi tubuh, namun belakangan diketahui justru eosinofillah yang merupakan sumber perusak utama jaringan paru dan saluran nafas. Hal ini dikenal dengan hipotesis eosinofil¹⁵. Egesten & Malm⁸ menyatakan bahwa jumlah eosinofil pada darah merupakan refleksi keseimbangan antara produksi dari sumsum tulang dan rekrutmen ke jaringan dan bukan jumlah total pada tubuh. Eosinofil berada pada darah tepi hanya

sementara dengan waktu paruh yang relatif pendek. Distribusi dan pelepasannya dipengaruhi oleh beberapa sistem kontrol. Eosinofil diproduksi oleh sumsum tulang, kemudian setelah 2-6 hari eosinofil yang matang akan meninggalkan sumsum tulang dan berada dalam sirkulasi darah tepi selama 6-12 jam, ada yang mengatakan 18-26 jam, kemudian akan menuju jaringan selama beberapa hari^{15,16,17}. Untuk setiap sel eosinofil yang ditemukan di darah tepi terdapat sekitar 100-1000 eosinofil pada jaringan yang berbeda⁸.

Hubungan jumlah eosinofil dengan derajat serangan asma tercantum pada TABEL 3. Dari hasil analisis statistik didapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$) antara jumlah eosinofil absolut antara penderita dengan derajat serangan asma ringan dengan penderita derajat serangan sedang maupun yang berat. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa eosinofilia berkorelasi dengan berat dan aktifnya asma⁴. Salah satu faktor pada penelitian ini mungkin karena penderita yang ke RS dan dirawat datang sudah terlambat sehingga pada saat diperiksa eosinofil di darah tepi menurun dan sudah mengadakan infiltrasi ke jaringan, sehingga antara penderita dengan derajat serangan yang ringan maupun sedang dan berat sudah tak ada perbedaan yang bermakna. Di samping itu perlu dipertimbangkan adanya keterbatasan dan kelemahan dalam cara penghitungan eosinofil, dan penelitian ini adalah retrospektif sehingga akan lebih akurat kalau dikerjakan secara prospektif¹¹. Hal ini bisa juga karena pengaruh banyaknya penyakit penyerta pada penderita asma yang dirawat sehingga hasil pemeriksaan darah tepi juga dipengaruhi oleh jenis penyakit penyerta tersebut.

Sebagian besar penderita asma yang dirawat mempunyai penyakit penyerta selain asma. Dari 169 pasien asma anak yang dirawat, 116 (68,6%) di antaranya mempunyai penyakit lain selain asma, dan 53 (31,4%) anak yang hanya murni mengidap penyakit asma. Penyakit penyerta tersebut adalah faringitis akut (15%), bronkitis akut (12%), bronkopneumonia (11%), diare (6%), *Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever* (5%), tuberkulosis (4%) dan kelainan kongenital (4%).

SIMPULAN

Terjadi peningkatan jumlah penderita dan perubahan spektrum derajat serangan asma dari tahun ke tahun. Tidak ada perbedaan bermakna dalam hal jumlah absolut eosinofil antara asma derajat ringan, sedang dan berat.

KEPUSTAKAAN

1. Matondang CS. Aspek klinis asma pada anak. *MKI* 1996; 46 (12): 651-3.
2. Santoso H. Angka kejadian dan berat-ringannya mengi dan asma pada anak sekolah dasar di Denpasar, 1998; 29 (102): 200-9.
3. Stiehm ER. Immunologic disorders in infant and children. 4th ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1996.
4. Sumadiono. Deteksi dini penyakit alergi pada anak. Simposium Pengelolaan Penyakit Alergi Secara Rasional. Yogyakarta, 24 Maret 2001.
5. Naning R, Sadjimin T, Ismangoen H, Taolin F, Soetrisno R. Prevalensi asma pada murid sekolah dasar di Kotamadya Yogyakarta. Seminar Asma Anak : Bagaimana mengenal dan mengobati. Yogyakarta, 26 Oktober 1991.
6. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, in Nelson WE eds. Nelson Textbook of Paediatrics, Vol. 1. 15th ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1996.
7. Paul D'Byre. Physiology and pharmacology. <http://www.-fhs.mcmaster.ca/grad/medsci/research/faculty/o%27byrne.htm>. 30 Maret 2001.
8. Egesten A & Malm J. New Light Shed On The Enigmatic Eosinophil Granulocyte; A Versatile Cell Of The Immune System. http://www.broombio.demon.co.uk/jifcc/Articles/eosinophil/Eosinophil_Article.htm. 30 maret 2001.
9. Rhoades JN. Eosinophils and asthma. <http://asthma.about.com/library/weekly/aa021599.htm?once=true&>. 11 Desember 2001.
10. Wenzel SE. Two differing pathologies seen in severe asthma. <http://unisci.com/stories/19993/0916991.htm>. 30 Maret 2001.
11. Artika D. Hubungan jumlah eosinofil sekret mukosa hidung dan darah tepi pada asma bronkial dalam serangan. *MKI* 2000; 31 (110): 202-7.
12. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Konsensus Nasional Asma Anak. *Sari Pediatri*, 2000; 2(1): 50-66
13. GINA (Global Initiative for Asthma, Global strategi for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop report. National Institutes of Health, 1995.
14. Frigas E, Gleigh GJ. Eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 527-33.
15. Sjawitri PS. Faktor atopi dan asma bronkial pada anak. *Sari Pediatri*, 2000; 2(1): 23-8.
16. Capron M. Eosinophils: Functional aspects. In Johansson SGO. Ed Progress in allergy and clinical immunology. Hogrefe & Huber Publisher, Seattle-Toronto-Bern Gottingen, 1995; 3: 26-9.
17. Ackerman SJ. Eosinophils, Biologic and Clinical Aspects in allergy and inflamation. In Rich RR. Ed Clinical immunology. Mosby, 1996; 431-47.