

Pengaruh Pemberian Bronkodilator (Ventolin®) secara Inhalasi terhadap Tingkat Reversibilitas Faal Paru Penderita Asma Bronkiale

Slamet Santosa*, Adhytiya Dwipa R. Teguh, Jahja Teguh Widjaja*****

* Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, UK. Maranatha, Bandung

** Mahasiswa Semester VIII Fakultas Kedokteran, UK. Maranatha, Bandung

*** Bagian Penyakit Dalam (Pulmonologi), Fakultas Kedokteran, UK. Maranatha, Bandung

Abstrak

Asma merupakan masalah kesehatan yang serius. Asma dapat menjadi beban bukan hanya dari segi perawatan kesehatan saja tetapi juga berkurangnya produktifitas dan partisipasi dalam kehidupan keluarga dan masyarakat. Oleh karena itu perlu dilakukan berbagai upaya medis yang bersifat edukatif, preventif, kuratif dan rehabilitatif.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui seberapa besar Ventolin® inhaler (=Salbutamol) dapat memperbaiki reversibilitas faal paru, yang merupakan karakteristik asma.

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental (uji klinis) semu, komparatif dengan rancangan pra dan pos tes pada 20 orang sukarelawan penderita asma bronkiale yang memenuhi kriteria penelitian dan dipilih berdasarkan kedatangan setelah diberi informed-consent sebelumnya. Setiap subyek penelitian diukur nilai arus puncak ekspirasi (APE)-nya sebelum dan sesudah pemberian Ventolin® inhaler. Analisis data dilakukan secara statistik dengan mencari nilai rata-rata perubahan APE dan kemudian diuji kemaknaannya dengan uji "t" yang berpasangan ($\alpha=0,01$).

Hasil dari penelitian ini adalah didapatkan nilai rata-rata peningkatan APE predicted setelah pemberian Ventolin® inhaler sebesar 23,52 % ($p<0.01$), sehingga dapat disimpulkan bahwa Ventolin® inhaler dapat memperbaiki reversibilitas faal paru penderita asma bronkiale.

Kata kunci : asma bronkiale, arus puncak ekspirasi, Ventolin® inhaler, reversibilitas

Pendahuluan

Asma adalah kelainan inflamasi kronik saluran pernapasan. Proses inflamasi ini melibatkan berbagai sel inflamasi antara lain sel mast, eosinofil, limfosit T dan neutrofil. Pada individu yang sensitif, kelainan inflamasi ini menyebabkan gejala-gejala

yang berhubungan dengan obstruksi saluran napas yang menyeluruh dengan derajat yang bervariasi, yang sering membaik (reversibel) secara spontan maupun dengan pengobatan. Inflamasi kronik ini juga menyebabkan hiperreaktivitas bronkus ter-

hadap berbagai rangsangan. (GINA, 2002)

Patogenesis utama yang mendasari terjadinya serangan asma adalah terjadinya hiperiritabilitas yang tidak spesifik dari percabangan saluran napas. Se-jumlah hipotesis dan postulat telah diajukan untuk menjelaskan terjadinya peningkatan reaktivitas saluran napas pada penderita asma, tetapi mekanisme dasar yang lengkap belum diketahui. Umumnya para ahli berpendapat bahwa patogenesis asma adalah multi faktor. Hipotesis yang paling populer saat ini adalah terjadinya inflamasi saluran napas sebagai mekanisme dasar. Peningkatan sel mast, sel epitel, neutrofil, eosinofil, dan limfosit telah ditemukan pada bilasan bronkus penderita asma bronkiale. Proses inflamasi pada saluran napas bersifat kronik, sekali terjadi akan cenderung menetap dan akan mengalami fluktuasi dari waktu ke waktu. Apabila proses ini tidak terkontrol dan mengalami perburukan terus-menerus, maka akan terjadi perubahan pada dinding saluran napas yang dikenal sebagai *airway remodelling*, dimana pada keadaan ini kemampuan reversibilitas konstiksi saluran napas yang menjadi ciri khas

serangan asma menjadi semakin berkurang dan akhirnya menjadi irreversibel. Stimuli yang berhubungan dengan peningkatan respon saluran napas dan menceetuskan serangan akut asma, dapat dibagi dalam 7 kategori besar, yaitu : alergen, zat-zat farmakologi, lingkungan, pekerjaan, infeksi (terutama infeksi virus), aktivitas fisik (*exercise-related*), dan emosi. Stimuli ini dapat terjadi sendiri-sendiri atau merupakan gabungan. (Mc Fadden, 1991)

Tanda utama dari patofisiologi asma adalah terjadi pengurangan diameter saluran pernapasan disebabkan oleh kontraksi otot polos, edema dari dinding bronkus, dan sekret yang kental dan banyak. Hasil akhirnya adalah peningkatan tahanan saluran napas, penurunan volume ekspirasi paksa (VEP), hiperinflasi paru dan toraks, peningkatan kerja napas, perubahan fungsi otot-otot pernapasan, perubahan *elastic recoil*, distribusi yang abnormal dari ventilasi dan aliran darah paru, dan perubahan gas darah. Jadi sekalipun asma adalah penyakit saluran napas tetapi semua aspek dari fungsi/faal paru menjadi ikut terganggu pada waktu serangan. Hipoksia ditemukan secara universal pada semua

penderita asma yang sedang dalam serangan, tetapi kegagalan ventilasi (*ventilatory failure*) tidak sering ditemukan, hanya sekitar 10-15% dari pasien yang diterapi. Secara klinis tidak selalu mudah untuk mendeteksi terjadinya hipoksia ini, karena tanda-tanda sianosis umumnya baru muncul pada fase yang lebih lanjut, sehingga bahaya dari hipoksia yang dapat mengancam jiwa sering tidak terdeteksi. Oleh karena itu dianjurkan pada setiap penderita yang sedang mengalami serangan akut untuk diberikan oksigen. (McFadden, 1991)

Reversibilitas (yang merupakan karakteristik asma) dapat dilihat melalui pengukuran faal paru (arus puncak ekspirasi: APE atau VEP1) sebelum dan sesudah pemberian obat bronkodilator, misalnya dengan inhalasi β_2 adrenergik agonis. Jika APE atau VEP1 meningkat 15% atau lebih sesudah inhalasi bronkodilator maka menunjukkan masih terdapat reversibilitas saluran napas. Variasi pada nilai APE yang lebih dari 20 % antara dua pengukuran ini menunjukkan pasien asma menggunakan bronkodilator, sedangkan pada penderita yang tidak menggunakan bronkodilator variasi nilai APE-nya antara 10 - 20%. Olah-

raga berat seperti lari cepat dapat menurunkan nilai APE, dan pada penderita asma akan terjadi penurunan nilai APE 15 % atau lebih besar setelah melakukan aktivitas ini. (GINA, 2002)

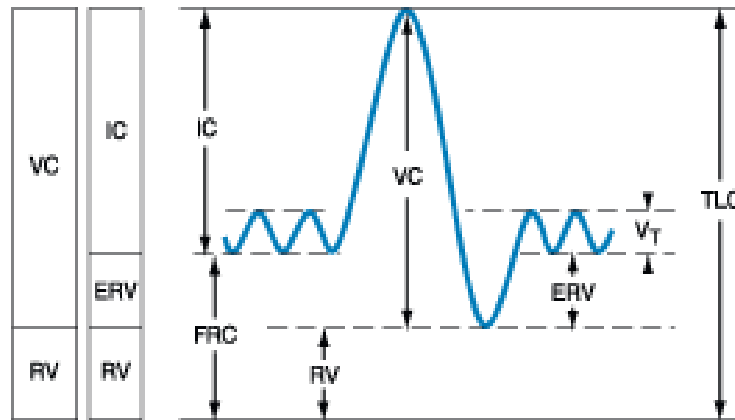
Spirometer

Pemeriksaan faal paru yang lebih akurat dan lengkap adalah dengan spirometer, yaitu dapat menentukan Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP1) dan rasio VEP1 terhadap Kapasitas Vital Paksa (KVP), dan VEP1 ini merupakan ukuran yang terbaik untuk menilai faal paru. Spirometer dapat memberikan gambaran tentang faal paru secara baik, namun alat ini tidak praktis, terlalu mahal dan biasanya hanya terdapat di klinik atau rumah sakit. (www.olivija.com/peakflow, 2003)

Peak Flow Meter

Peak flow meter adalah alat berupa tabung kecil, mudah dibawa dan disertai ukuran meteran. Alat ini berfungsi untuk mengukur arus puncak ekspirasi (APE), yaitu seberapa besar kekuatan seseorang untuk menge-

luarkan udara dengan ekspirasi maksimal.



Gambar 1. Volume dan kapasitas paru

Keterangan : VC : vital capacity ; RV : residual volume ; IC : inspiratory capacity
ERV : expiratory residual volume ; FRC : forced residual capacity
VT : tidal volume ; TLC : total lung capacity



Gambar 2. Spirometer

APE ini berkorelasi dengan VEP1. (www.olivija.com/peakflow, 2003). Pemeriksaan ini agak kurang akurat dibandingkan spirometer, se-

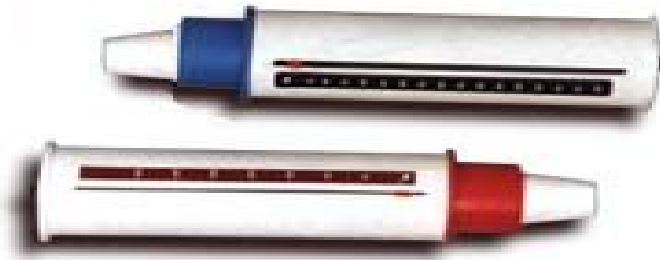
hingga lebih mempunyai arti bila digunakan secara serial. Variabilitas nilai APE sebesar 20% atau lebih antara pagi dan sore memiliki nilai diagnostik bagi

penyakit asma. (GINA, 2002) *Peak flow meter* ini tidak hanya dapat digunakan di rumah sakit maupun di klinik saja, tetapi dapat juga digunakan di rumah ataupun di kantor untuk membantu mendiagnosis asma dan evaluasi respon terapi. Lebih lanjut *peak flow meter* dapat memberikan peringatan lebih awal terhadap pasien jika terjadi perubahan pada fungsi sistem pernapasan. APE ini memiliki nilai yang dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu tinggi badan, umur dan jenis kelamin. Seseorang dikatakan masih dalam batas skala normal, jika nilai APE-nya antara 80%-120% dari nilai yang seharusnya. (www.Olivija.com/peakflow, 2003)

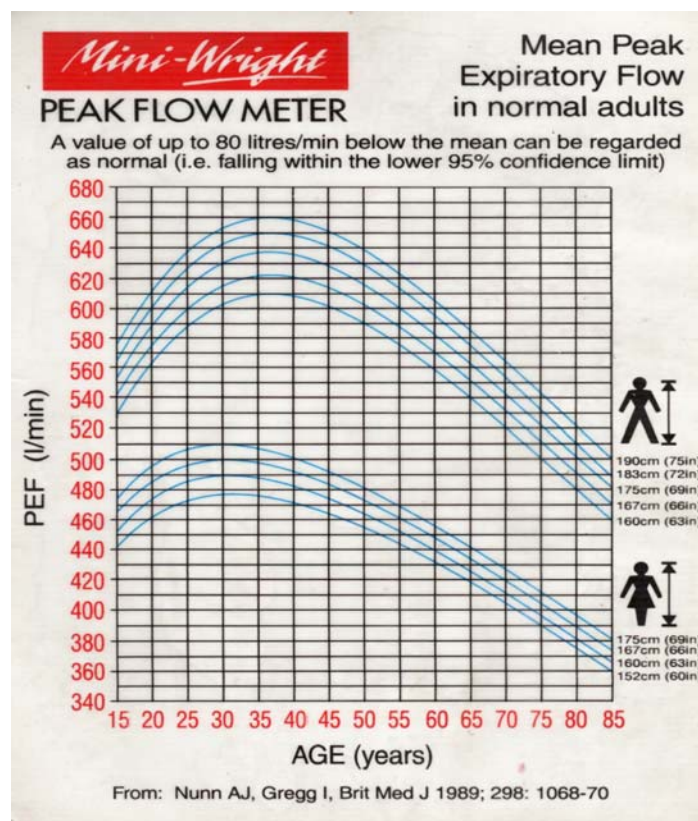
Klasifikasi Asma

Timbulnya serangan asma sangat bervariasi, dapat intermiten, persisten ringan, persisten sedang, atau persisten berat. Serangan asma dapat ringan, sedang, atau berat. Asma berbeda untuk setiap orang dan setiap waktu. Sebagai contoh, asma sedang pada masa anak-anak dan ringan pada masa dewasa, dapat menjadi berat hanya selama beberapa musim. Beratnya asma dapat ditentukan melalui penilaian terhadap gejala-gejala dan tanda-tanda klinis.

Bagaimanapun, bila hanya dengan mengandalkan pada gejala-gejala dan tanda klinis saja dapat menyesatkan, pemeriksaan sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang seperti pengukuran APE untuk memberikan informasi tambahan yang lebih bernilai.



Gambar 3. Peak Flow Meter



Gambar 4. Arus Puncak Ekspirasi Rata-rata Pada Orang Dewasa

Tabel 1. Klasifikasi Asma Berdasarkan Berat Penyakit (GINA, 2002)

Derajat	Gejala	Gejala malam	Peak Flow Rate (PFR)
Persisten berat	Terus menerus Aktifitas fisik terbatas	Sering	≤60%,prediksi Variabilitas >30%
Persisten sedang	Tiap hari	>1 kali seminggu	>60% - <80% Variabilitas >30%
Persisten ringan	≥1 kali seminggu tapi <1 kali sehari	>2 kali sebulan	≥80%,prediksi Variabilitas 20–30%
Intermiten	<1 kali seminggu	≤2 kali sebulan	≥80 %,prediksi

	Asimptomatik dengan <i>PFR</i> normal diantara gejala		Variabilitas <20%
--	---	--	-------------------

Farmakologi Ventolin®

Obat yang dipakai pada penelitian ini adalah Ventolin® inhaler yang berisi salbutamol atau salbuterol (USA), yang merupakan stimulan β_2 adrenoceptor selektif yang menyebabkan otot polos bronkus berelaksasi melalui peningkatan intraseluler *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). Salbutamol dapat menyebabkan relaksasi dari otot bronkus dan uterus, pembuluh darah berdilatasi, denyut jantung meningkat, dan efek metabolik (seperti penurunan derajat kalium plasma). Salbutamol juga mempunyai efek anti inflamasi yang secara klinis tidak dapat ditentukan.

(www.infomed.org/100drugs/salphar.html, 2003)

Pada dosis terapi salbutamol bekerja selektif pada β_2 -adrenoceptor otot bronkus paru, namun hanya sedikit atau bahkan tidak berefek pada β_1 -adrenoceptor otot jantung. Salbutamol menstimulasi produksi intraseluler cAMP, meningkatkan pengikatan kalsium intraseluler pada membran sel dan retikulum endoplasmik, menghasilkan bronkodilatasi dan mempermudah pengeluaran mukus. Akti-

vasi dari β_2 -adrenoceptor membuka saluran ATPase dan merangsang kalium masuk dari ruang ekstraseluler ke ruang intraseluler. Hal ini menyebabkan hipokalemia ekstraseluler dan Hiperkalemia intraseluler sehingga aritmia berkurang.

Setelah diabsorpsi di usus, salbutamol akan mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Separuhnya diekskresikan di urin sebagai konyugasi sulfat yang inaktif, dan 30% diekskresikan sebagai salbutamol yang tidak diubah. Persentase dari dosis inhalasi yang mencapai paru akan tergantung pada metode dan alat yang digunakan. Efek bronkodilatasi mulai nampak antara 3 sampai 5 menit dengan puncak pada 15 sampai 20 menit dan durasi efeknya kira-kira 4 jam. Efek samping dari β_2 agonis sebagian besar disebabkan oleh stimulasi β adrenoceptor dan tergantung pada dosis, aktifitas sel dan rute pemberian. Efek samping yang penting adalah memperburuk obstruksi saluran napas dikarenakan penurunan tonus dinding saluran napas dan memburuknya ventilasi dikarenakan perfusi yang tidak sesuai.

Secara keseluruhan, efek samping yang terjadi adalah tidak umum dan jarang didapat, dan timbul sebagai hasil dari terapi yang tidak berlanjut. Efek samping yang mungkin terjadi antara lain: vasodilatasi pembuluh darah dengan reflek takikardi, iritabilitas, tremor, hiperaktivitas, gangguan gastrointestinal (mual dan muntah), bronkospasme paradoksial, hipoksemia paradoksial, hipokalemi. (Rowley, 1996)

Pada penelitian ini ingin diketahui apakah Ventolin® inhaler dapat memperbaiki reversibilitas faal paru penderita asma bronkiale, sehingga pada akhirnya dapat meningkatkan keyakinan dalam memilih obat asma yang baik.

Subyek Penelitian, Bahan dan Cara Kerja

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental (uji klinis) semu, komparatif dengan memakai rancangan pra dan postes.

Subyek penelitian terdiri dari 20 orang penderita asma bronkiale yang berminat mengikuti penelitian secara sukarela dan dipilih secara *consecutive by admission* serta memenuhi kriteria sebagai berikut :

- Kriteria inklusi :

- Pria atau Wanita
- Usia 10 – 60 tahun
- Penderita asma bronkiale

berdasarkan diagnosis klinik

- Kriteria eksklusi : Sedang dalam serangan asma

Alat-alat dan Bahan:

1. Obat Ventolin® inhaler produksi Glaxo Wellcome
2. Peak Flow Meter merk Clement Clarke International Ltd.
3. Arloji merk Seiko

Variabel perlakuan dalam penelitian ini adalah pemberian Ventolin® inhaler 4 puff, sedangkan variabel responnya adalah Nilai Arus Puncak Ekspirasi (APE) yang diukur sebelum dan 15 menit sesudah diberi Ventolin® inhaler 4 puff.

Cara kerja :

- SP melakukan *exercise* berupa senam aerobik selama 45 menit.
- Sesudah *exercise* tersebut segera diukur Arus Puncak Ekspirasinya dengan menggunakan Peak Flow Meter.
- Kemudian berikan Ventolin® inhaler 4 puff.
- 15 menit kemudian ukur Arus Puncak Ekspirasinya selama 3x berturut-turut dengan menggunakan Peak Flow Meter dan ambil nilai tertingginya.

- Hitung persentase perubahan nilai APE pre dan post Ventolin® inhaler.

Analisis Data

Statistik yang diukur adalah nilai rata-rata (mean) dan standar deviasi (SD) dari nilai APE sebelum dan sesudah pemberian Ventolin® inhaler serta rata-rata persentase perubahan nilai APE pre dan post Ventolin® inhaler. Statistik uji perbedaan dua nilai rata-rata dengan memakai uji "t" yang berpasangan pada $\alpha = 0,01$.

Hipotesis Penelitian :

Pemberian Ventolin® inhaler akan memperbaiki reversibilitas faal paru penderita asma bronkiale melalui peningkatan nilai arus puncak ekspirasi (APE)

Hipotesis Statistik :

H0 : Nilai Arus Puncak Ekspirasi (APE) setelah memakai Ventolin® inhaler

sama atau lebih rendah daripada nilai APE sebelum memakai Ventolin® inhaler.

H1 : Nilai Arus Puncak Ekspirasi (APE) setelah memakai Ventolin® inhaler lebih tinggi daripada nilai APE sebelum memakai Vento-lin® inhaler.

Kriteria uji : tolak H0 bila t hitung \geq t tabel dan terima dalam hal lainnya.

Hasil Percobaan dan Pembahasan

1. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik Subyek Penelitian ditinjau dari gender dan pembagian usia tampak pada tabel 2.

Terlihat bahwa sebagian besar subyek penelitian adalah perempuan (95%) dan terutama berusia 40 - 49 tahun (45%).

Tabel 2. Usia dan Gender Subyek Penelitian

	Usia	Laki – laki (n = 1)	Perempuan (n = 19)
-	10 – 19 th	-	1
-	20 – 29 th	-	3

-	30 – 39 th	-	4
-	40 – 49 th	1	8
-	50 – 59 th	-	3

Tabel 3. Lama Menderita Asma

	Lama menderita asma	Σ
-	< 1 th	1
-	1 – 5 th	8
-	6 – 10 th	2
-	> 10 th	9

Tabel 4. Frekuensi serangan asma

	Frekuensi serangan asma	Σ	%
-	Tiap hari	8	40
-	Tidak tiap hari, > 1x/minggu	5	25
-	2 – 3x/bulan	5	25
-	1x dalam beberapa bulan	2	10

Ditinjau dari lama menderita asma, tampak karakteristik subyek penelitian seperti pada tabel 3. Terlihat bahwa sebagian besar subyek penelitian sudah menderita asma lebih dari 1 tahun.

Ditinjau dari frekuensi serangan asma, tampak karakteristik subyek penelitian seperti pada tabel 4.

Dari tabel 4 ternyata 40% subyek penelitian merupakan

pendertia asma persisten sedang yang mengalami serangan asma setiap hari dan hanya 10% subyek penelitian yang frekuensi serangannya 1x dalam beberapa bulan merupakan penderita asma intermiten.

Ditinjau dari faktor-faktor pencetus asma, tampak karakteristik subyek penelitian seperti pada tabel 5

Dari tabel 5 terlihat sebagian besar subyek penelitian

memiliki faktor pencetus lebih dari satu (65%).

Tabel 5. Faktor-faktor Pencetus

	Faktor Pencetus	Σ	%
-	Cuaca dingin	2	10
-	Debu rumah	-	0
-	Makanan	1	5
-	Polusi	-	0
-	Asap rokok	-	0
-	Latihan fisik	-	0
-	Emosi	-	0
-	Campuran pencetus diatas	13	65
-	Lain-lain	4	20

Tabel 6. Perokok atau Bukan Perokok

	Perokok atau bukan perokok	Σ
-	Perokok	1
-	Bukan Perokok	17
-	Pernah tapi sudah berhenti	2

Dari segi kebiasaan mero-
kok pada subyek penelitian,
tampak karakteristik subyek pe-
nelitian seperti pada tabel 6.

Sebagian besar subyek
penelitian adalah penderita as-
ma bukan perokok (85%) tetapi
ada yang pernah merokok dan
sudah berhenti.

Nilai Arus Puncak Ekspi-
rasi sebelum dan sesudah pem-
berian bronkodilator, Ven-tolin®
inhaler.

Dari tabel 7 dapat terlihat
peningkatan nilai APE *predicted*
sebesar 23,52%, sehingga dapat
dikatakan bahwa hasil
penelitian sesuai dengan
pernyataan GINA bahwa

terdapat variasi nilai APE yang lebih dari 20 % antara dua pengukuran pada penderita as-

ma yang menggunakan bronkodilator

Tabel 7. Nilai Arus Puncak Ekspirasi Subyek Penelitian Sebelum dan Sesudah Pemberian Bronkodilator

SP	Arus Puncak Ekspirasi (APE) <i>predicted</i> (%)		Perubahan nilai APE <i>predicted</i> (%)
	Sebelum	Sesudah	
1	64,28	83,33	+ 19,05
2	32,00	64,00	+ 32,00
3	67,37	84,21	+ 16,84
4	48,98	69,39	+ 20,41
5	54,35	73,91	+ 19,56
6	63,74	81,31	+ 17,57
7	50,53	80,00	+ 29,47
8	71,74	80,43	+ 8,69
9	25,53	42,55	+ 17,02
10	51,28	66,24	+ 14,96
11	23,45	51,17	+ 27,72
12	24,34	79,10	+ 54,76
13	30,61	59,18	+ 28,57
14	57,32	70,06	+ 12,74
15	64,93	80,09	+ 15,16
16	86,28	99,56	+ 13,28
17	74,73	94,50	+ 19,77
18	21,14	57,08	+ 35,94
19	53,19	74,47	+ 21,28
20	32,60	78,26	+ 45,66
Rata-rata	49,92	73,44	+ 23,52

(Sd = 59,39165279)

Uji Statistik

Dari hasil uji "t" yang berpasangan didapatkan peningkatan nilai APE *predicted* sebesar 23,52 %, dimana :

$$t \text{ hitung} = 8,508794406$$

$$t \text{ tabel } 1\% = 2,539$$

Sehingga

$$t \text{ hitung} > t \text{ tabel} \rightarrow \text{tolak } H_0$$

Kesimpulan statistik : Nilai Arus Puncak Ekspirasi (APE) setelah memakai Ventolin® inhaler lebih tinggi daripada nilai APE sebelum memakai Ventolin® inhaler.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa Ventolin® inhaler dapat memperbaiki reversibilitas faal paru penderita asma bronkiale yang menjadi subyek penelitian melalui peningkatan nilai arus puncak ekspirasi (APE), yaitu didapatkan peningkatan rata-rata nilai APE *predicted* sebesar 23,52 %.

Saran

Bronkodilator inhaler beta 2 agonis (Ventolin® inhaler) merupakan salah satu pilihan untuk memperbaiki reversibilitas faal paru karena terbukti dapat meningkatkan

nilai APE sehingga dapat digunakan untuk mengatasi serangan asma.

Daftar Pustaka

- Anonim.** Peak Flow. 2003 (cited 2 Mei 2003); 1:(12 screens). Available from: www.Olivija.com/peakflow
- Anonim.** Salbutamol: Pharmacology. 2003 (cited 2 Mei 2003); 1:(1 screens). Available from: www.infomed.org/100drugs/salbutamol.html
- Global Initiative for Asthma (GINA).** 2002. *Asthma Management and Prevention*. National Institutes of Health Publication. 1, 6-10.
- McFadden, E.R., Jr.** 1991. *Asthma in Disorders The Respiratory System*. Harrision's Principles of Internal Medicine. Edisi 12. McGraw-Hill, Inc., New York. 1047-1053.
- Rowley, S., Asher, I., Cooper, D.** Salbutamol. 1996 (cited 2 Mei 2003); 2:(2 screens). Available from: <http://www.adhb.govt.nz/newborn/DrugProtocols/SalbutamolPharmacology.htm>

