

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Kepatuhan Terapi Kortikosteroid Inhalasi dengan Derajat Obstruksi Saluran Napas Pasien Asma Bronkial Persisten

Gama Natakusumawati,^{1*} Risa F. Musawaris,² Syarifah Nurul Yanti³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, FK Universitas Tanjungpura

²Departemen Pulmonologi, RSUD Dr. Soedarso

³Departemen Anatomi, FK Universitas Tanjungpura

*Corresponding Author: natakusumagama@gmail.com

Diterima 5 Januari 2017 ; Disetujui 28 Agustus 2017

DOI: 10.23886/ejki.5.7654

Abstrak

Kortikosteroid inhalasi merupakan terapi utama kontrol asma jangka panjang untuk menurunkan inflamasi dan mencegah perburukan faal paru. Sebanyak 75% pasien asma di RSUD Dr. Soedarso memiliki asma tidak terkontrol yang diduga akibat ketidakpatuhan terapi kortikosteroid inhalasi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan tingkat kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi dengan derajat obstruksi saluran napas pasien asma bronkial persisten melalui nilai volume ekspiratori paksa detik pertama (VEP_1)/ VEP_1 prediksi dan rasio VEP_1 /kapasitas vital paru prediksi ($KVP_{prediksi}$). Penelitian merupakan studi analitik dengan desain potong lintang. Data diperoleh melalui pengambilan data primer meliputi identitas pasien, skor Medication Adherence Report Scale for Asthma, dan uji spirometri. Pengambilan data dilakukan pada bulan Juli 2014-Maret 2015 dengan jumlah sampel yang memenuhi kriteria sebanyak 35 subjek. Variabel yang diteliti adalah tingkat kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi dan derajat obstruksi saluran napas. Hasil data uji marginal homogeneity menyatakan terdapat hubungan antara tingkat kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi terhadap nilai $VEP_1/VEP_{1prediksi}$ ($p < 0,001$) dan hubungan tingkat kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi terhadap rasio $VEP_1/KVP_{prediksi}$ ($p < 0,001$). Ketidakpatuhan dalam terapi kortikosteroid inhalasi menyebabkan kegagalan penekanan proses inflamasi sehingga mengakibatkan airway remodeling yang akhirnya menyebabkan perburukan obstruksi jalan napas

Kata Kunci: kepatuhan; kortikosteroid inhalasi; $VEP_1/VEP_{1prediksi}$; $VEP_1/KVP_{prediksi}$

Relationship between Inhaled Corticosteroid Adherence and Airway Obstruction Severity among Persistent Asthma Patients

Abstract

Inhaled corticosteroid is the foundation therapy in controlling persistent asthma in order to reduce inflammation and prevent deterioration of lung function. There were 75% of asthma patients in RSUD Dr. Soedarso with uncontrolled asthma. Low adherence to inhaled corticosteroid therapy was suspected. This research was conducted to assess relationship between inhaled corticosteroid adherence and severity of airway obstruction through forced expiratory volume/forced expiratory volume_{1prediction} value and forced expiratory volume/vital lung capacity_{prediction} ratio. This was an analytic study with cross-sectional design. Data were taken from July 2014 until March 2015. There were 35 subjects who met the criteria. Patient identity, Medication Adherence Report Scale for Asthma score, and spirometry test were obtained directly from the samples. Variables including inhaled corticosteroid adherence, Forced Expiratory Volume (FEV_1)/ $FEV_{1prediction1}$ value and FEV_1 /Functional Vital Capacity ($FVC_{prediction1}$) ratio were observed. Marginal Homogeneity analysis of the data found significant proportion difference between inhaled corticosteroid adherence and Forced Expiratory Volume/Forced Expiratory Volume_{1prediction1} value ($p < 0.001$) and significant proportion difference between inhaled corticosteroid adherence and $VEP_1/KVP_{prediction}$ ratio ($p < 0.001$). Low adherence to inhaled corticosteroid therapy causes failure in inflammation suppression and leads to airway remodelling which in turn lead to deterioration of lung function.

Keywords: Adherence; inhaled corticosteroid; $VEP_1/VEP_{1prediction1}$; $VEP_1/KVP_{prediction}$

Pendahuluan

Asma adalah kejadian bronkospasme episodik reversibel akibat respons bronkokonstriksi berlebihan terhadap berbagai rangsangan.¹ Prevalensi asma di Indonesia meningkat dari 3,5% pada tahun 2007 menjadi 4,5% pada tahun 2013.² Asma merupakan penyakit dengan prevalensi tertinggi di poli paru Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soedarso dengan proporsi penderita perempuan sebanyak 60%.³

Kortikosteroid inhalasi merupakan anti-inflamasi yang paling efektif dalam mengontrol asma persisten karena tingginya konsentrasi obat di bronkus dengan bioavailabilitas sistemik yang rendah. Kortikosteroid inhalasi di paru mengubah jalur sirkulasi yang menimbulkan akumulasi leukosit di tempat inflamasi.⁴ Penelitian Hastin³ pada tahun 2011 di RSUD Dr. Soedarso menyatakan penggunaan kortikosteroid inhalasi memberikan status kontrol asma berdasarkan *asthma control test (ACT)* yang lebih baik. Penggunaan steroid inhalasi menghasilkan perbaikan faal paru, menurunkan hiperresponsivitas jalan napas, mengurangi gejala, mengurangi frekuensi dan berat serangan, dan memperbaiki kualitas hidup pasien asma khususnya pasien asma persisten berat dengan angka eksersebasi yang tinggi.^{4,5}

Penelitian Rahayu⁶ di RSUD Dr. Soedarso pada tahun 2012 menunjukkan bahwa 75% pasien asma memiliki asma tidak terkontrol. Apakah temuan tersebut merupakan akibat tingginya derajat keparahan penyakit, tidak adekuatnya obat yang diberikan atau rendahnya kepatuhan pasien asma khususnya asma persisten yang harus rutin dan disiplin menggunakan kortikosteroid inhalasi masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Kepatuhan merupakan variabel yang sangat penting, karena ketidakpatuhan pasien asma persisten dalam menggunakan kortikosteroid inhalasi akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.³ Penelitian sebelumnya masih terbatas dengan pernyataan bahwa buruknya tingkat kontrol pasien asma akan menghasilkan perburukan nilai $VEP_1/VEP_{1prediksi}$ dan rasio $VEP_1/KVP_{prediksi}$.⁶ Pasien dengan asma stabil yang menghentikan menggunakan kortikosteroid inhalasi dosis rendah memiliki risiko signifikan untuk eksersebasi asma yang ditunjukkan dengan volume paksa ekspirasi satu detik, arus puncak ekspirasi pagi, dan gejala asma yang memburuk.⁸

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan tingkat kepatuhan terapi kortikosteroid

inhalasi dengan derajat obstruksi saluran napas pasien asma bronkial persisten melalui nilai $VEP_1/VEP_{1prediksi}$ dan rasio $VEP_1/KVP_{prediksi}$.

Metode

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan pendekatan potong lintang.⁹ Penelitian dilakukan di poli paru RSUD Dr. Soedarso Pontianak pada bulan Juli 2014-Maret 2015. Subjek penelitian adalah pasien asma di poli paru RSUD Dr. Soedarso Pontianak yang diambil dengan *consecutive sampling*.

Penelitian telah memperoleh kaji etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura dengan nomor 3151/UN22.9/DT/2014. Penelitian menggunakan data primer pasien asma persisten di poli paru RSUD Dr. Soedarso setelah subjek menyatakan kesediaan berpartisipasi dan menandatangani formulir persetujuan. Data yang dikumpulkan berupa identitas, tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh (IMT), gejala harian asma, gejala malam asma, lama pengobatan, dan pekerjaan pasien. Selanjutnya dilakukan pengukuran uji spirometri untuk menilai derajat obstruksi saluran napas menggunakan spirometer untuk mendapatkan nilai $VEP_1/VEP_{1prediksi}$ dan rasio $VEP_1/KVP_{prediksi}$.

Kepatuhan terapi dinilai menggunakan kuesioner tingkat kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi (*Medication Adherence Report Scale for Asthma/MARS-A*).¹⁰ Kuesioner diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia kemudian dilakukan uji kesahihan dan kehandalan terhadap 20 pasien asma persisten. Terdapat enam pertanyaan MARS-A versi bahasa Indonesia dengan lima pilihan jawaban (selalu, sering, kadang-kadang, jarang, dan tidak pernah) berdasarkan skala likert 1 sampai 5. Pertanyaan memenuhi syarat *face validity* dan *content validity* yaitu keenam pertanyaan tersebut memiliki nilai *r* hitung lebih dari *r* tabel (0,4555) yang dihitung berdasarkan banyaknya sampel yang digunakan dalam uji validitas *two-tailed Spearson*.⁹ Uji kehandalan dilakukan dengan *Alpha Cronbach* dengan hasil 0,723.⁹ Item pengukuran dinyatakan handal jika memiliki koefisien alfa lebih besar dari 0,60.

Analisis bivariat dilakukan terhadap dua variabel yang berhubungan atau berkorelasi menggunakan SPSS 20, yaitu antara kepatuhan terapi derajat obstruksi saluran napas dengan uji statistik *Marginal Homogeneity*.⁹

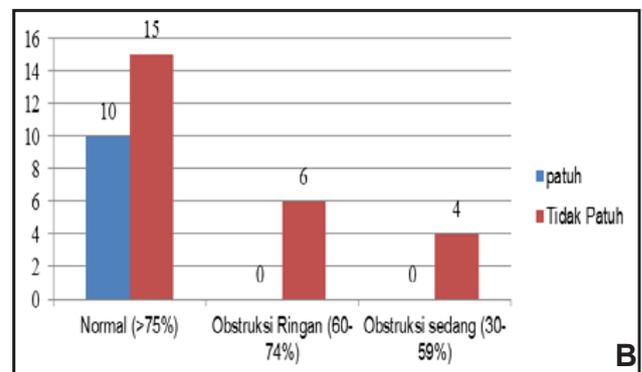
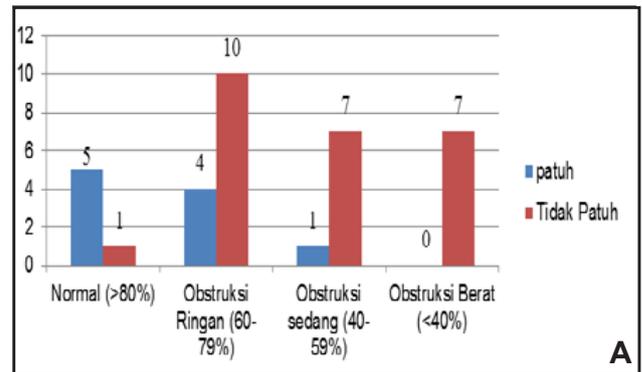
Hasil

Sebanyak 35 pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Sebaran usia subjek penelitian dikelompokkan dalam rentang usia menurut rumus *Sturgess* untuk menentukan jumlah kelas interval dan lebar kelas. Usia paling muda adalah 27 tahun dan usia paling tua 74 tahun. Kuesioner MARS-A menunjukkan bahwa sebagian besar subjek mempunyai skor kepatuhan terapi <4,5 atau termasuk kategori tidak patuh. Sebanyak 22 pasien memiliki nilai Rasio $VEP_1/KVP_{Prediksi}$ normal (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Subjek	Frekuensi
Usia	
27 – 33	3
34 – 40	1
41 – 47	9
48 – 54	10
55 – 61	7
> 63	5
Jenis Kelamin	
Laki-laki	11
Perempuan	24
Pekerjaan	
Pegawai Negeri Sipil	18
Wiraswasta	10
Petani	1
Buruh	5
Ibu Rumah Tangga	1
Indeks massa tubuh	
Berat badan kurang (<18,5kg/m ²)	2
Normal (18,5-24,9kg/m ²)	12
Pre-obese (25-29,9kg/m ²)	21
Derajat Asma	
Persisten ringan	6
Persisten sedang	13
Persisten berat	18
Skor MARS-A	
Patuh (skor ≥4,5)	10
Tidak patuh (skor <4,5)	25
Nilai $VEP_1/VEP_{1Prediksi}$	
Normal (>75%)	6
Obstruksi ringan (60-74%)	14
Obstruksi sedang (30-59%)	8
Obstruksi Berat (<30%)	7
Rasio $VEP_1/KVP_{Prediksi}$	
Normal (>75%)	22
Obstruksi ringan (60-74%)	7
Obstruksi sedang (30-59%)	6
Obstruksi Berat (<30%)	0

Gambar 1 menunjukkan nilai $VEP_1/VEP_{1Prediksi}$ menurut kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi. Obstruksi lebih banyak ditemukan pada kelompok yang tidak patuh. Gambar 2 menjelaskan tingkat kepatuhan terapi kortekosteroid inhalasi terhadap derajat obstruksi saluran napas dinilai dari rasio $VEP_1/KVP_{Prediksi}$. Sebanyak 10 orang memiliki rasio $VEP_1/KVP_{Prediksi}$ yang normal untuk kategori subjek yang patuh sedangkan 15 orang dengan kategori tidak patuh memiliki rasio $VEP_1/KVP_{Prediksi}$ <75% (normal).



Gambar 1. Distribusi Frekuensi Nilai $VEP_1/VEP_{1Prediksi}$ Menurut Derajat Keptuhan Terapi (A) dan Frekuensi Rasio $VEP_1/KVP_{Prediksi}$ Menurut Keptuhan Terapi (B)

Tabel 2 dan 3 menunjukkan hasil analisis bivariat menggunakan uji *marginal homogeneity*, terdapat hubungan antara tingkat kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi terhadap derajat obstruksi saluran napas pada pasien asma bronkial persisten yang dinilai dari nilai $VEP_1/VEP_{1Prediksi}$ ($p < 0,001$) dan rasio $VEP_1/KVP_{Prediksi}$ ($p < 0,001$).

Tabel 2. Tingkat Kepatuhan Terapi Kortikosteroid Inhalasi terhadap Nilai VEP₁/VEP_{1Prediksi}

Tingkat Kepatuhan Terapi	Nilai VEP ₁ /VEP _{1Prediksi}			Total
	Normal	Obstruksi Ringan	Obstruksi Sedang	
Patuh ($\geq 4,5$)	5	4	1	10
Tidak Patuh ($< 4,5$)	1	10	7	25
Total	6	14	8	35

Tabel 3. Tingkat Kepatuhan Terapi Kortikosteroid Inhalasi terhadap Rasio VEP₁/KVP_{prediksi}

Tingkat Kepatuhan Terapi	Rasio VEP ₁ /KVP _{Prediksi}			Total
	Normal	Obstruksi Ringan	Obstruksi Sedang	
Patuh ($\geq 4,5$)	10	0	0	10
Tidak Patuh ($< 4,5$)	15	6	4	25
Total	25	5	4	35

Pembahasan

Penelitian ini memiliki jumlah sampel yang memenuhi kriteria penelitian sebanyak 35 orang dan didapatkan pasien terbanyak adalah perempuan. Penelitian Schatz¹¹ menyatakan bahwa pada usia 2-13 tahun penderita asma lebih banyak pada laki-laki sedangkan pada usia 14-22 tahun lebih banyak pada perempuan. Prevalensi asma terus meningkat untuk perempuan hingga usia 23-64 tahun. Perubahan prevalensi keparahan asma terjadi akibat perubahan hormonal pada pubertas dan pascapubertas. Penelitian di hewan coba mendapatkan bahwa sel mast mengandung sangat banyak reseptor estrogen sehingga peningkatan proliferasi sel mast akibat estrogen meningkatkan risiko asma.¹²

Usia terbanyak terdapat pada rentang 48-54 tahun. Fungsi paru bekerja optimal pada usia 20-35 tahun dan mulai menurun kecuali kapasitas total paru yang tetap selama hidup.¹³ Sistem pernapasan normalnya mencapai pertumbuhan dan perkembangan maksimal pada usia 20-25 tahun. Setelah itu, terjadi penurunan fungsi paru secara progresif sehingga meningkatkan ruang rugi paru yang mempengaruhi oksigen arterial tanpa mempengaruhi eliminasi karbon dioksida. Pada usia sekitar 50 tahun, terjadi pembesaran ruang udara akibat degenerasi serat elastik di sekitar

duktus alveolar sehingga menyebabkan emfisema senilis. Sejalan dengan pertambahan usia, terjadi penurunan sensasi dispnea dan hilangnya respons terhadap hipoksia dan hiperkapnia sehingga sangat rentan terhadap kegagalan ventilasi.^{13,14}

Secara imunologis, orang sehat yang berusia lanjut mengalami peningkatan neutrofil sedangkan jumlah makrofag sedikit. Selain itu didapatkan peningkatan IgA, IgM, dan peningkatan rasio limfosit CD4+/CD8+. Kemampuan makrofag alveolar untuk mengeluarkan anion super oksida juga meningkat.¹⁵

Di Amerika Serikat sekitar 65% populasi dewasa yang mengalami asma memiliki IMT kategori obesitas atau preobesitas. Di Spanyol 15% populasi asma mengalami obesitas dan 39% preobesitas.¹⁵ Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian ini. Peningkatan IMT meningkatkan risiko asma. Peningkatan IMT menjadi faktor risiko dan berkaitan dengan perburukan kontrol asma. Obesitas menurunkan *compliance* paru, volume paru dan diameter saluran pernapasan perifer sehingga berdampak buruk pada ventilasi dan perfusi. *Compliance* paru berkurang akibat kompresi lemak dan peningkatan volume darah paru yang dapat menyebabkan dispnea. Obesitas menurunkan nilai VEP₁/VEP_{1Prediksi} dan kapasitas vital paksa walaupun rasio FEV₁/KVP_{prediksi} tidak berubah.^{15,16}

Mekanisme lain yang berkaitan erat dengan peningkatan IMT dan asma adalah leptin serum. Leptin, hormon yang mengatur energi, meningkat dengan terjadinya peningkatan IMT. Leptin dan reseptor leptin banyak diekspresikan dalam paru. Leptin mempunyai efek inflamasi sistemik yang berkaitan dengan asma yaitu menstimulasi produksi *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF-alfa) yang memacu produksi sitokin yang dihasilkan Th2 yaitu IL-4 dan IL-6 di epitel bronkus. Penelitian *in vitro* mengindikasikan bahwa leptin juga menstimulasi pengeluaran *vascular endothelial growth factor* di sel otot polos saluran napas, meskipun tidak memacu proliferasi otot. Hal tersebut mengindikasikan stimulasi neovaskularisasi sub-epitelial dan peningkatan permeabilitas vaskular yang merupakan salah satu kunci patogenesis asma.¹⁷

Berdasarkan pekerjaan, penelitian didominasi oleh subjek yang berprofesi sebagai pegawai negeri sipil. Keterkaitan asma dengan pajanan di tempat kerja telah didokumentasikan di berbagai situasi dan tempat kerja. Lebih dari 300 substansi atau partikel yang biasa dijumpai di lingkungan kerja dapat mencetuskan (*incite*) atau memperburuk (*induce*) asma. Asma kerja merupakan penyakit akibat kerja yang paling sering ditemukan; biasanya berkaitan dengan pekerjaan dan pajanan zat di lingkungan kerja, misalnya isosianat di tempat pengecatan mobil.¹⁸

Kepatuhan terapi merupakan perilaku pasien sesuai dengan anjuran kesehatan yang meliputi kepatuhan mengikuti anjuran dosis pengobatan, pola makan sesuai penyakit, dan gaya hidup. MARS-A mengandung pertanyaan mengenai kecenderungan ketidakpatuhan yang terjadi secara sengaja (*intentional nonadherence*) dan tidak sengaja (*nonintentional nonadherence*).¹⁹ Ketidakpatuhan pasien terjadi karena ketakutan akan efek samping, merasa tidak membutuhkan ketika gejala hilang, biaya untuk membeli obat yang cukup mahal, tidak mengetahui bagaimana teknik menggunakan secara benar, rasa tidak enak ketika menghisap, dan kurang mengerti kegunaan obat.¹⁹ Williams²⁰ menyatakan bahwa kepatuhan berasosiasi dengan penurunan eksaserbasi asma apabila dosis yang dianjurkan dipatuhi lebih dari 75%. Pengurangan eksaserbasi berhubungan dengan penurunan penggunaan kortikosteroid oral, penurunan angka kunjungan gawat darurat ke instalasi gawat darurat akibat asma, dan penurunan frekuensi perawatan di rumah sakit.

Apabila dibandingkan antara tingkat kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi terhadap nilai VEP_1 /

$VEP_{1prediksi}$ terdapat perbedaan bahwa kategori tidak patuh lebih banyak yang mengalami obstruksi dibandingkan dengan jumlah subjek yang patuh. Rifaat²¹ melaporkan subjek penelitian yang memiliki asma terkontrol sebanyak 52,5%. Penelitian ini juga mengemukakan bahwa subjek penelitian yang diberikan edukasi mengenai pengobatan asma memiliki tingkat kepatuhan terapi yang lebih baik daripada kelompok yang tidak diberi edukasi. Taylor et al²² melaporkan bahwa pasien yang lebih tua lebih patuh karena lebih mawas terhadap kesehatannya, sehingga ketidakpatuhan biasanya bukan karena disengaja (*noncompliance nonintentional*).²²

Pasien dengan kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi yang rendah memiliki nilai VEP_1 / $VEP_{1prediksi}$ yang rendah dan pascabronkodilator FEV_1 yang rendah dibandingkan kelompok yang patuh. Kegagalan kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi berkaitan dengan kejadian asma yang tidak terkontrol. Asma tidak terkontrol didefinisikan dengan gejala asma lebih dari dua atau tiga kali dalam seminggu, adanya gejala malam, kebutuhan menggunakan obat *reliever* lebih dari dua kali dalam seminggu dan terbatasnya aktivitas akibat asma yang diderita. Asma terkontrol terjadi apabila tidak didapatkan gejala tersebut dalam empat minggu terakhir, terkontrol sebagian apabila terdapat satu sampai dua gejala dalam empat minggu terakhir dan disebut asma tidak terkontrol apabila terdapat tiga sampai empat gejala dalam empat bulan terakhir. Asma dikatakan terkontrol apabila memiliki skor ACT 20-25, terkontrol sebagian apabila skor 16-20, dan tidak terkontrol apabila memiliki skor 5-15.^{22,23}

Asma yang tidak terkontrol memiliki penurunan nilai VEP_1 / $VEP_{1prediksi}$. Penelitian Ramlie et al²³ di RS Persahabatan Jakarta menunjukkan hubungan antara asma tidak terkontrol dengan penurunan nilai VEP_1 / $VEP_{1prediksi}$. *Pearson correlation* menunjukkan korelasi positif nilai kontrol asma dengan nilai VEP_1 / $VEP_{1prediksi}$. *Kendall's correlation* menunjukkan korelasi positif kategori ACT dan nilai VEP_1 / $VEP_{1prediksi}$. Rank et al⁸ melaporkan bahwa pasien dengan asma stabil yang menghentikan menggunakan kortikosteroid inhalasi dosis rendah memiliki risiko signifikan untuk eksaserbasi asma yang ditunjukkan dengan volume paksa ekspirasi satu detik yang memburuk.

Padapenelitian ini, mayoritas subjek memiliki rasio VEP_1 / $KVP_{prediksi}$ normal. Terdapat perbedaan bahwa kategori tidak patuh lebih banyak yang mengalami

obstruksi dibandingkan dengan jumlah subjek yang patuh. *American Thoracic Society dan Emergency Response Division Task Force* menjelaskan pada obstruksi saluran napas –umumnya menyebabkan penurunan rasio $VEP_1/KVP_{prediksi}$. Hal tersebut terjadi karena nilai kapasitas vital paksa biasanya menurun dan volume residual bertambah tetapi penurunan kapasitas paksa tidak sebanyak penurunan nilai $VEP_1/VEP_{1prediksi}$ sehingga seharusnya rasio $VEP_1/KVP_{prediksi}$ menurun.¹⁶

Dalam penelitian ini obstruksi hanya terjadi pada kelompok yang tidak patuh. Secara keseluruhan, subjek penelitian memiliki rasio $VEP_1/KVP_{prediksi}$ yang normal, bahkan dalam kelompok yang patuh 60,1% dari keseluruhan subjek yang tidak patuh memiliki nilai normal. Hal tersebut terjadi multifaktorial, baik pada proses *airway remodelling*, komorbiditas lain seperti IMT, jenis kelamin, serta usia pasien.^{16,23-25} *Remodeling* dapat mengganggu faal paru pada pasien asma pada masa awal kehidupan (atau pada saat onset penyakit) dengan menghambat paru untuk tumbuh sempurna atau mempercepat penurunan faal paru berbanding dengan usia.¹⁶

Derajat keparahan asma yang tinggi akan mengurangi kapasitas vital paksa secara signifikan. Peningkatan IMT dan obesitas menjadi faktor risiko dan berhubungan dengan perburukan dalam kontrol asma. Obesitas menurunkan *compliance* paru, volume paru, dan diameter saluran pernapasan perifer serta berdampak buruk pada ventilasi dan perfusi. *Compliance* paru berkurang akibat kompresi lemak dan peningkatan volume darah paru yang dapat menyebabkan dispnea. Obesitas juga menurunkan nilai $VEP_1/VEP_{1prediksi}$ dan FVC yang signifikan sehingga rasio $FEV_1/KVP_{prediksi}$ tidak berubah. Bahkan pada beberapa penelitian didapatkan rasio $FEV_1/KVP_{prediksi}$ yang meningkat akibat penurunan volume paru, khususnya volume ekspirasi cadangan akibat penurunan diameter saluran napas perifer. Selain itu leptin yang terdapat dalam lemak mempunyai efek inflamasi sistemik yang berkaitan dengan asma yaitu menstimulasi produksi TNF-alfa yang memacu produksi sitokin yang dihasilkan Th2 yaitu IL-4 dan IL-6 di epitel bronkial.^{13,16}

Kesimpulan

Mayoritas subjek penelitian mengalami asma persisten berat dan tidak patuh pengobatan kortikosteroid inhalasi. Terdapat hubungan antara tingkat kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi terhadap derajat obstruksi saluran napas.

Daftar Pustaka

1. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Buku ajar patologi (terjemahan). Edisi ke-7. Jakarta: EGC. 2007.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Republik Indonesia. 2013.
3. Hastin FXA. Hubungan terapi inhalasi kortikosteroid terhadap status kontrol asma bronkial pasien RSUD Dr. Soedarso Pontianak [skripsi]. Pontianak: Universitas Tanjungpura; 2011.
4. Kroegel C. Global initiative for asthma management and prevention-GINA 2006. *Pneumologie* (Stuttgart, Germany). 2007;61(5):295-304.
5. Brunton LL. Goodman & Gilman's. The pharmacology basis of therapeutics. Edisi ke-12. California: Mc.GrawHill; 2010.
6. Rahayu. Hubungan tingkat kontrol asma dan kualitas hidup penderita asma yang berobat di RSUD Dr. Soedarso Pontianak pada bulan Maret sampai dengan Mei tahun 2012 [skripsi]. Pontianak: Universitas Tanjungpura; 2012.
7. Ariestha RJ. Hubungan tingkat kontrol asma dengan nilai $VEP_1/VEP_{1prediksi}$ dan rasio $VEP_1/KVP_{prediksi}$ pada pasien asma bronkial [skripsi]. Pontianak: Universitas Tanjungpura; 2013.
8. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):724-9.
9. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika; 2010.
10. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Horne R, Leventhal H, Musumeci-Szabó TJ, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(4):325-31.
11. Schatz M, Camargo CA. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(6):553-8.
12. Carey MA, Card JW, Bradbury JA, Moorman MP, Haykal-Coates N, Gavett SH, et al. Spontaneous airway hyperresponsiveness in estrogen receptor- α -deficient mice. *AJCRRM*. 2007;175(2):126-35.
13. Zeleznik J. Normative aging of the respiratory system. *Clin Geriatr Med*. 2003;19:1-18.
14. Gulshan S, James G. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *NCBI*. 2006;1(3):253-60.
15. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008 Jan 1;18(6):420-5.

16. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proceedings of the ATS*. 2010;7(5):325-35.
17. Lugogo NL, Bappanad D, Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation, and oxidative stress in asthma. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1810(11):1120-6.
18. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology, and risk factors. *Can Med Assoc J*. 2009;181(9).
19. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest*. 2000;117(2):542-50.
20. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1185-91.
21. Rifaat N, Abdel-Hady E, Hasan AA. The golden factor in adherence to inhaled corticosteroid in asthma patients. *Egyptian journal of chest diseases and tuberculosis*. 2013;62(3):371-6.
22. Taylor A, Chen LC, Smith MD. Adherence to inhaled corticosteroids by asthmatic patients: measurement and modelling. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):112-9.
23. Ramlie A, Soemarwoto RA, Wiyono WH. Korelasi antara asthma control test dengan VEP₁% dalam menentukan tingkat kontrol asthma. *J Respir Indo*. 2014;34:95101.
24. Suherman SK. *Farmakologi dan terapi*. Edisi ke-5. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2011.
25. Widodo R, Djajalaksana S. Patofisiologi dan marker airway remodeling pada asma bronkial. *J Respir Indo*. 2012;32(2):110-9.