

**Pengaruh Asap Rokok
Pada Penderita Rinitis Alergi Persisten.
Tinjauan Terhadap Kadar IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ ,
Skor Gejala Total dan Kualitas Hidup**

**Disertasi untuk memperoleh Derajat Doktor
dalam Ilmu Kedokteran dan Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada**



Oleh:

Roy David Sarumpaet
NIM 10/309009/SKU/380

Program Doktor
Ilmu Kedokteran dan Kesehatan
Fakultas Kedokteran
Universitas Gajah Mada
2016

HALAMAN PENGESAHAN

Pengaruh Asap Rokok Pada Penderita Rinitis Alergi Persisten. Tinjauan Terhadap Kadar IL-4, IL-10, IL-13, IFN- , Skor Gejala Total dan Kualitas Hidup

Disertasi

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat S-3

Telah Disetujui Oleh

Promotor

Prof. dr. Mohammad Juffrie, Sp. A (K), Ph.D

Tanggal:.....

Co. Promotor I

Prof. Dr. dr. Suprihati, Sp.THT-KL, M.Sc

Tanggal:.....

Co. Promotor II

Dr. Med. dr. Indwiani Astuti

Tanggal:.....

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam disertasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 22 September 2016
Yang menyatakan,

Roy David Sarumpaet

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan YME atas karunia dan rahmat yang dilimpahkan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan disertasi dengan judul “Pengaruh Asap Rokok pada penderita Rinitis Alergi Persisten. Tinjauan terhadap Kadar IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ , Skor Gejala Total dan Kualitas Hidup”.

Banyak pihak yang telah mendukung dan memberikan kesempatan untuk saya menempuh pendidikan Doktoral di Fakultas Kedokteran Universitas Gajahmada. Walaupun ada banyak kendala dalam penyusunan usulan disertasi ini, namun atas arahan, bimbingan dan dorongan yang diberikan pembimbing maka akhirnya disertasi ini dapat diselesaikan.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

1. Prof. dr. Mohammad Juffrie, Sp. A (K), Ph.D, selaku promotor yang dengan sabar memberikan arahan, dan bimbingan, serta memotivasi kami untuk menyelesaikan studi
2. Prof. Dr. dr. Suprihati, Sp.THT-KL, M.Sc, selaku co.promotor I yang selalu aktif memberi asupan, dorongan dan bimbingan yang sangat berarti bagi kami untuk menyelesaikan studi
3. Dr. Med. dr. Indwiani Astuti, selaku co.promotor II yang setiap waktu tidak henti-hentinya memotivasi dan memberikan saran bagi kami untuk menyelesaikan studi

4. Prof.dr.M.Hakimi, SpOG(K), PhD., Prof.dr.Hari Kusnanto, SU,Dr.PH,
Dr.dr.Bambang Udji Djoko Rianto, Sp.THT.,M.Kes selaku penguji
komprehensif
5. Prof.dr.Marsetyawan,HNES, MSc, Ph.D, Prof.dr.M.Hakimi, SpOG(K), PhD.,
Prof.dr.Hari Kusnanto, SU,Dr.PH, dr.Agus Surono, Sp.THT-KL, Ph.D,
dr.Fatwa Sari Tetra Dewi, MPH, Ph.D selaku penguji ujian tertutup
6. Prof.dr.Sofia Mubarika,M.Med.Sc.,Ph.D selaku Ketua Program Doktor Ilmu
Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Gadjah Mada atas kesempatan yang
terlah diberikan kepada penulis untuk menempuh studi S3.
7. Seluruh dosen dan staf Program Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan,
Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan wawasan ilmu dan
bantuannya selama penulis menyelesaikan studi
8. Dra. Yulwiryati M,Apt,MSc selaku Direktur RSUD Arifin Achmad Pekanbaru
periode 2008-2013 yang memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh
pendidikan S3
9. Dr. Taswin Yacob,Sp.S selaku Dekan FK Universitas Riau (2008-2013) yang
telah memberikan dorongan dan kesempatan untuk menempuh pendidikan
Doktoral
10. Seluruh responden yang ditengah-tengah kesibukannya dengan rela mengikuti
penelitian kami
11. Asisten peneliti kami Sepriyana, Rafi M dan Nia Kusumastuti yang telah
membantu dalam pelaksanaan penelitian dan pengambilan data

12. Anna Tjandrawati L, dr., SpPK, M.Kes dan Yanti Linayanti dari Lab Serologi

Patologi Klinik Rumah Sakit Hasan Sadikin yang telah membantu untuk pemeriksaan laboratorium dalam penelitian kami

13. Ibu Minuanna L Tobing br. Situmorang, ibu mertua kami yang selalu memanjatkan doa dengan tulus ikhlas sehingga kami dapat menyelesaikan studi ini, serta kakak-adik kami (Alice-Doli, Moody, Tunggul, Susi, Betty dan Alex) yang selalu memberikan dorongan

14. Istri tercinta Ir. Lasma Febrina L Tobing yang membantu kami dengan doa dan semangatnya serta anak-anak tersayang Abigail, Gerald dan Davina yang menjadi sumber inspirasi kami untuk terus berkarya

15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu penulis menyelesaikan disertasi ini.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini masih jauh dari sempurna. Oleh sebab itu penulis mengharapkan kritikan dan masukan dari berbagai pihak sehingga ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Yogyakarta, September 2016

Penulis

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar belakang	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
E. Keaslian Penelitian	6

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Rinitis Alergi	7
1. Rinitis Alergi Persisten	7
2. Epidemiologi Rinitis Alergi	7
3. Patogenesis Rinitis Alergi	9
4. Peran sitokin pada Rinitis Alergi	15
5. Gejala klinis Rinitis Alergi	20
6. Metode Diagnosis Rinitis Alergi	22
7. Kualitas hidup penderita Rinitis Alergi	23
B. Faktor yang berpengaruh pada Rinitis Alergi	25
1. Faktor genetik	25
2. Faktor lingkungan	26
2.1. Asap rokok	27
2.2. Akrolein	29
C. Pengaruh akrolein terhadap metabolisme sel	30
1. NFkB	30
2. Pengaruh Akrolein terhadap NFkB	32
D. Kerangka teori	36
E. Kerangka Konsep Penelitian	38
F. Hipotesis	40

BAB III. METODE PENELITIAN

A. Jenis Peneliitian	41
B. Lokasi penelitian	41
C. Subjek penelitian	41
D. Variabel penelitian	43
E. Definisi operasional	43
F. Alur penelitian	46
G. Cara Penelitian	47
H. Etika Penelitian	52

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian	53
1. Gambaran umum	53
2. Analisis deskriptif	54
3. Pengujian hipotesis	56
B. Pembahasan	75
1. Karakter subyek	75
2. Perubahan sitokin	75
3. Konsentrasi dan sumber akrolein	76
4. Perubahan Skor Gejala Total	81
5. Perubahan Kualitas Hidup	81

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	84
A. Kesimpulan	84
B. Saran	84

DAFTAR PUSTAKA	85
----------------	----

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar. 1. Sensitisasi Alergi	11
Gambar 2. Reaksi Alergi Fase Cepat	12
Gambar 3. Reaksi Alergi Fase Lambat	14
Gambar 4. Peran sitokin pada Rinitis Alergi	19
Gambar 5. Pembagian Rinitis Alergi berdasarkan gejala menurut ARIA	21
Gambar 6. Faktor Resiko Rinitis Alergi	27
Gambar 7. Struktur Kimia Akrolein	29
Gambar 8. Peran NFkB dalam Sel	32
Gambar 9. Pengaruh Akrolein terhadap NFkB	35
Gambar 10. Kerangka Teori	36
Gambar 11. Kerangka Konsep	38
Gambar 12. Alur Penelitian	46
Gambar 13.Boxplot Kadar Sitokin Kel. Perlakuan & Non-perlakuan	57
Gambar 14.Boxplot Kadar Sitokin Berdasarkan Jenis Kelamin	59
Gambar 15.Boxplot Kadar Sitokin Berdasarkan Paparan Alergen dari Pemakaian Karpet Dalam Ruang Keluarga	61
Gambar 16.Boxplot Kadar Sitokin Berdasarkan Paparan Alergen Dari Pemakaian Karpet Dalam Kamar Tidur	63
Gambar 17.Boxplot Kadar Sitokin Berdasarkan Paparan Alergen Dari Jenis Alas Tidur	65
Gambar 18.Boxplot Kadar Sitokin Berdasarkan Paparan Alergen Dari Frekuensi Pergantian Sprei	67
Gambar 19.Boxplot Kadar Sitokin Berdasarkan Riwayat Alergi Keluarga	69

Asap Rokok Setiap Hari

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 1. Hasil Tes Normalitas Pada Pemeriksaan Sitokin Lab	54
Tabel 2. Karakteristik Subyek Penelitian	55
Tabel 3. Kadar Sitokin Berdasarkan Kelompok Perlakuan dan Kontrol	56
Tabel.4. Kadar Sitokin Berdasarkan Jenis Kelamin	58
Tabel 5. Kadar Sitokin Berdasarkan Paparan Alergen Dari Pemakaian Karpet Dalam Ruang Keluarga	60
Tabel 6. Kadar sitokin Berdasarkan Paparan Alergen Dari Pemakaian Karpet Dalam Kamar Tidur	62
Tabel 7. Kadar sitokin Berdasarkan Paparan Alergen Dari Jenis Alas Tidur	64
Tabel 8. Kadar sitokin Berdasarkan Paparan Alergen Dari Frekuensi Pergantian Sprei	66
Tabel 9. Hasil Perbandingan Kadar Sitokin Berdasarkan Riwayat Alergi Keluarga	68
Tabel 10. Kadar Sitokin Berdasarkan Terpapar Asap Rokok Setiap Hari	70
Tabel 11. Skor gejala total (SGT) dan Kualitas Hidup Total Berdasarkan Kelompok Perlakuan dan Kontrol	72
Tabel 12. Kualitas Hidup Total Saat Sebelum dan Sesudah Pada Kelompok Perlakuan	72
Tabel 13. Skor Gejala Total Berdasarkan Jenis Kelamin, Paparan Alergi, Riwayat Alergi Keluarga dan Paparan Asap Rokok	73
Tabel 14. Skor Kualitas Hidup Total Berdasarkan Jenis Kelamin, Paparan Alergi, riwayat Alergi Keluarga dan Papara Asap Rokok	74
Tabel 15. Skor Gejala Total & Kualitas Hidup Total berdasarkan Kelompok sebelum perlakuan dan sesudah terpapar asap kebakaran hutan	83

DAFTAR SINGKATAN

APC – “Antigen Presenting Cell”

AP-1 – “Activator Protein” - 1

ARIA – “Allergic Rhinitis and its Impacts on Asthma”

AS – Amerika Serikat

CD4 – Co-reseptor pada sel T-helper

CD8 – Co-resptor pada sel T-cytotoxic

DNA – “Deoxyribo-nucleic acid”

ECF – “Eosinophil Chemotactic Factor”

Fc RI – reseptor IgE afinitas kuat

FDA – “Food Drug Administration”

GM-CSF – “Granulocyte Macrophage- Colony Stimulating Factor”

HRQL – “Health related quality of life”

ICAM – “Intercellular Adhesion Molecule”

IFN – Interferon gamma

IgE – Immunoglobulin E

IgG – Immunoglobulin G

IL – Interleukin

I B – Inhibitor B

ISAAC – “International Study of Asthma and Allergies in Childhood”

Juniper’s RQLQ – “Juniper’s Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire”

KH – Kualitas Hidup

kD – satuan massa atom ($= \mu = 1,66 \times 10^{-27} \text{ kg}$)

LTB4 – Leukotrien B4

LTC4 – Leukotrien C4

LTD4 – Leukotrien D4

MBP – “Major Binding Protein”

MHC – “Major Histocompatibility Complex”

MS – “main-stream” asap rokok

NF B – Nuclear Factor B

NIPF – “Nasal Inspiratory Peak Flow”

Nrf2 – “Nuclear factor-like” 2

NK – “Natural killer”

PAF – “Platelete Activating Factor”

PGD2 – Prostaglandin 2

PGI2 - Prostacyclin

RA – Rinitis Alergi

RAFC – Reaksi Alergi Fase Cepat

RAFL – Reaksi Alergi Fase Lambat

RANTES – “Regulation upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted” = CCL5

RAP – Rinitis Alergi Persisten

RAI – Rinitis Alergi Intermiten

SF-36 – “Short Form Nottingham Health Profile”

SGT – Skor Gejala Total

SIP – “Sickness Impact Profile”

SPT – “Skin Prick Test”

SS – “Side-stream” asap rokok

Th1 – sel Limfosit T-helper 1

Th2 – sel Limfosit T-helper 2

TNF – “Tumor Necroting Factor” – alfa

Treg – Regulatory T-cell

VCAM – “Vascular cell Adhesion Molecule”

VLA – “Very Late Antigen”

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. *“Ethical Clearance”*
- Lampiran 2. Ringkasan
- Lampiran 3. Summary
- Lampiran 4. Kuesioner Kualitas Hidup Rino-konjungtivitis Penilaian Mandiri
McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, 1996.
- Lampiran 5. Penilaian Skor Gejala Total
- Lampiran 6. Kuesioner Penelitian
- Lampiran 7. Lembar Penjelasan Kepada Calon Subyek Penelitian
- Lampiran 8. Persetujuan Keikutsertaan Dalam Penelitian
- Lampiran 9. Data suhu dan kelembaban ruang penelitian asap rokok
- Lampiran 10. Hasil Pemeriksaan Sitokin IL-4, IL-10, IL-13, IFN
- Lampiran 11. Gambar “smoking machine” dan “exhaust fan”
- Lampiran 12. Daftar alergen dari Stalergenes
- Lampiran 13. Daftar riwayat hidup promovendus

ABSTRAK

Latar belakang : Pengaruh asap rokok pada penderita Rinitis Alergi Persisten (RAP) yang prevalensinya semakin meningkat di Indonesia belum mendapat perhatian untuk diteliti, meskipun jumlah penduduk yang merokok semakin bertambah. Oleh karena itu diperlukan penelitian eksperimental untuk menjawab hal tersebut.

Tujuan Penelitian : Menganalisis hubungan asap rokok terhadap peningkatan atau penurunan sitokin sebagai respon imun seluler serta perubahan kualitas hidup dan gejala rinitis alergi pada penderita RAP

Metode Penelitian : Penelitian ini adalah dengan desain RCT (Randomized Clinical Trial), dimana 63 penderita RAP sedang-berat yang dibuktikan dengan tes alergi dibagi menjadi kelompok perlakuan (32) dan non-perlakuan (31) secara acak. 32 penderita RAP dipaparkan dengan asap rokok “side stream” (SS) dari 5 batang rokok selama 2 jam dalam suatu ruangan kemudian dilakukan pencucian hidung dengan larutan NaCl fisiologis sebanyak 10 ml. 31 penderita RAP lainnya langsung dicuci hidungnya tanpa paparan asap rokok. Pengukuran sitokin dilakukan dengan teknik ELISA menggunakan reagen Quantikine dari R&D system. Seluruh responden diminta untuk mengisi kuesioner kualitas hidup Juniper’s RQLQ dan diwawancara gejala total (SGT) yang dirasakan.

Hasil Penelitian : Kadar sitokin IL-4, IL-10, IL-13 dan IFN pada kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dengan kadar sitokin pada kelompok non-perlakuan. Demikian juga SGT dan KH total antara kelompok perlakuan dengan non-perlakuan ternyata tidak berbeda bermakna. Kecuali pada sitokin IL-13 dalam hubungan dengan frekuensi penggantian sprei, serta pada SGT dan KH total yang terpapar asap rokok setiap hari dijumpai perbedaan yang bermakna.

Kesimpulan : Penelitian ini menyatakan bahwa paparan asap rokok selama 2 jam tidak menyebabkan perubahan respon imun seluler, kualitas hidup serta gejala klinis alergi bila dipaparkan pada penderita RAP

Kata Kunci : asap rokok, akrolein, IL-4, IL-10, IL-13, IFN , kualitas hidup, skor gejala total.

ABSTRACT

Background : The effect of cigarette smoke on Persistent Allergic Rhinitis (RAP) patients that has an increasingly prevalence in Indonesia has not received attention for examination despite the number of smoking people are increasing. Therefore, experimental research is needed to answer that .

Objective: To analyze the relationship between cigarette smoke to the increase or decrease of the cytokines in cellular immune response as well as the change in quality of life and symptoms of allergic rhinitis in patients with RAP.

Methods : This study is a RCT (Randomized Clinical Trial) design , in which 63 patients with moderate-severe RAP evidenced by allergic tests are divided into treatment groups (32) and non-treatment (31) randomly . RAP 32 patients were exposed to the "side stream" (SS) of the cigarette smoke from 5 cigarettes for 2 hours in a room and then washing the nose with 10 ml physiological saline solution. Another 31 patients RAP immediately washed their nose with the same solution without exposure to the cigarette smoke. To measure cytokine concentration we used ELISA with Quatikine reagents from R&D system. All respondents were asked to fill out questionnaires RQLQ Juniper's quality of life and interviewed for total symptoms score (TSS).

Results: The levels of cytokines IL - 4 , IL - 10 , IL - 13 and IFN in the treatment group was not significantly different to the levels of cytokines in the non-treatment group . Likewise, TSS and total QoL between treatment groups was not significantly different from non-treatment . Except for the cytokine IL - 13 in relation to the frequency of changing the bed linen , as well as the TSS and total QoL exposed to secondhand smoke every day found significant differences.

Conclusion : This study suggests that exposure of cigarette's smoke for 2 hours does not cause changes in cellular immune response , quality of life and clinical symptoms of allergy when exposed to patients with RAP

Keywords : cigarette smoke , acrolein , IL-4 , IL-10 , IL-13 , IFN , quality of life , total symptoms score .