



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERBANDINGAN EFEK ANTIINFLAMASI
PROKATEROL DAN KETOTIFEN
PADA PENDERITA ASMA ALERGI**

TESIS

Linda Nurdewati

**Bagian Pulmonologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
1997**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERBANDINGAN EFEK ANTIINFLAMASI
PROKATEROL DAN KETOTIFEN
PADA PENDERITA ASMA ALERGI**

**Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai sebutan**

**SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT PARU**

Linda Nurdewati

**Bagian Pulmonologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
1997**

**PERBANDINGAN EFEK ANTIINFLAMASI
PROKATEROL DAN KETOTIFEN
PADA PENDERITA ASMA ALERGI**

TESIS INI DISETUJUI OLEH :

Dr.H.Hadiarto Mangunegoro
Kepala Bagian Pulmonologi

Hadiarto

Dr. H. Faisal Yunus, PhD
Koordinator Penelitian

Faisal

Dr. H. Anwar Jusuf
Ketua Program Studi

.....

Dr. H. Hadiarto Mangunegoro
Pembimbing I

Hadiarto


Dr.H.FaisalYunus, PhD
Pembimbing II

Faisal

Dra. Arini Setiawati, PhD
Pembimbing III

A. Setiawati

Penelitian ini dikerjakan di :
Unit Pelayanan Fungsional Paru Rumah Sakit Umum Persahabatan
Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia
J a k a r t a



Pimpinan : Dr. H. Hadiarto Mangunegoro
Pembimbing : Dr. H. Hadiarto Mangunegoro
Dr. H. Faisal Yunus, Ph.D
Dra. Arini Setiawati, Ph.D

**PENELITIAN INI MILIK BAGIAN PULMONOLOGI FKUI
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT PERSAHABATAN
J A K A R T A**

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, karena hanya berkat Rahmat dan Karunia-Nya jualah penulis dapat menyelesaikan tesis ini yang merupakan persyaratan terakhir dalam pendidikan di Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Keberhasilan penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan dan pengarahan dari berbagai pihak, baik dari keluarga, guru-guru yang penulis hormati, para teman sejawat asisten paru, paramedis dan nonmedis.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan penghargaan dan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

Dr. H. Hadiarto Mangunegoro

sebagai Kepala Bagian Pulmonologi FKUI/SMF Paru RSUP Persahabatan. Beliauah yang memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat mengikuti pendidikan keahlian Bidang Pulmonologi, dan sebagai pembimbing I, beliau pulalah yang telah banyak memberikan bimbingan, pengarahan, petunjuk serta pengetahuan selama penulis mengikuti pendidikan.

Dr. H. Nirwan Arief

sebagai Ketua Program Studi PPDS I bidang Pulmonologi FKUI sewaktu saya diterima di Bagian Pulmonologi ini, dan telah demikian banyak memberikan bimbingan dalam bidang keahlian serta ketrampilan khusus yang sangat diperlukan sebagai seorang dokter ahli paru.

Dr. H. Anwar Jusuf

sebagai Ketua Program Studi PPDS I bidang Pulmonologi FKUI yang selalu menanamkan rasa disiplin dan ketelitian selama pendidikan serta mendorong untuk berpikir dan bertindak secara ilmiah, memberikan nasehat dan semangat serta bimbingan yang sangat berharga dalam pembuatan tesis ini.

Dr. H. Menaldi Rasmin

sebagai Sekretaris Program Studi PPDS I Pulmonologi yang telah banyak memberikan nasehat, semangat, pengarahan serta bimbingan yang sangat berharga guna mendapatkan keahlian dokter paru.

Dr. H. Faisal Yunus, Ph.D

sebagai Koordinator Penelitian Bagian Pulmonologi FKUI dan pembimbing II dalam pembuatan tesis ini. Beliau telah banyak memberikan nasehat, petunjuk, pengarahan serta bimbingan yang sangat berharga dalam usaha pembuatan tesis ini. Berkat petunjuk dan pengarahannya akhirnya penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Dra. Arini Setiawati, Ph.D

Sebagai pembimbing III, yang telah banyak membantu dan membimbing saya dalam bidang statistik dan penulisan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada :
Dr. Wibowo Suryatenggara, Dr. H. Husaeri Fachrurodji, Dr. Erwin Peetosutan, Dr. H. Arifin Nawas, Mendiang Dr. I. Made Pastika, Dr. E.J. Manuhutu, Dr. H. Muh. Farid, Dr. H. Tjandra Yoga Aditama, Dr. Priyanti ZS, Dr. Achmad Hudoyo, Dr. Hj. Dianiati KS, Dr. H. Sardikin Giriputro, Dr. H. Mukhtar Ikhsan, Dr. H. Yudanarso Dawud, Dr. H. Boedi Swidarmoko, Dr. H. Pudjo Astowo atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berharga selama penulis mengikuti keahlian.

Terima kasih penulis sampaikan kepada Direktur Rumah Sakit Umum Persahabatan yang telah mengizinkan penulis untuk bekerja dan mengikuti pendidikan di Unit Paru Rumah Sakit ini.

Selanjutnya ucapan terima kasih kami sampaikan juga kepada :

1. Kepala Bagian Radiologi FKUI / RSCM
2. Kepala Bagian Kardiologi FKUI / RSJHK

3. Kepala Bagian Anestesiologi FKUI / RSCM
4. Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI / RSCM (juga Kepala Sub Bagian Pulmonologi Anak)
5. Kepala Bagian Mikrobiologi FKUI / RSCM
6. Direktur RSUD Pasar Rebo Jakarta Timur

beserta seluruh stafnya, atas segala bimbingan yang telah diberikan selama penulis mengikuti tugas pendidikan di masing-masing rumah sakit tersebut.

Rasa terima kasih kami yang sebesar-besarnya kami sampaikan kepada seluruh teman sejawat asisten paru dan seluruh paramedis dan staf nonmedis Unit Paru Rumah Sakit Persahabatan, atas segala bantuan dan kerja sama yang baik selama ini.

Rasa hormat dan terima kasih yang tiada terhingga penulis sampaikan kepada Bapak dan Ibu tercinta yang telah membesarkan penulis dengan rasa kasih sayang, dorongan dan doa dari beliau senantiasa selama ini.

Akhirnya pada kesempatan ini penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah penulis lakukan selama ini. Semoga ilmu yang penulis dapatkan bermanfaat bagi masyarakat, Nusa dan Bangsa, dan kiranya Tuhan Yang penuh Kasih memberkati kita semua.

Jakarta, Juli 1997

Linda Nurdewati

DAFTAR ISI

	Halaman
Kata pengantar	i
Daftar Isi	v
Daftar Tabel.....	vi
Daftar Gambar.....	vii
BAB I : PENDAHULUAN	1
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	2-13
BAB III : PENELITIAN SENDIRI	
A. Latar belakang masalah	14
B. Tujuan penelitian	14
C. Metode penelitian	15
D. Populasi	15
E. Bahan dan cara kerja	15-16
F. Rancangan penelitian	17
G. Bahan dan alat	18
H. Analisis data	19-20
Skema penelitian	20a
BAB IV : HASIL PENELITIAN	21-43
BAB V : PEMBAHASAN	44-49
BAB VI : RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN	50-52
DAFTAR PUSTAKA.....	53-57
LAMPIRAN.....	58-66

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Jenis kelamin pada masing-masing kelompok pengobatan	22
2. Tinggi badan, berat badan, lama sakit dan umur rata-rata pada masing-masing kelompok pengobatan	22
3. Nilai faal paru sebelum pengobatan pada 26 penderita yang mendapat prokaterol	23
4. Nilai faal paru sebelum pengobatan pada 26 penderita yang mendapat ketotifen	24
5. Reprodusibilitas PC ₂₀	26
6. KVP, VEP ₁ dan KAEM sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen	27
7. PC ₂₀ sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen	32
8. Jumlah eosinofil total sebelum dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen	34
9. Kadar IgE total sebelum dan sesudah pengobatan prokaterol dan ketotifen	34
10. Skor gejala sebelum, selama dan sesudah pemberian obat prokaterol dan ketotifen.....	38
11. KAEM sebelum, selama dan sesudah penghentian obat dari kartu catatan penderita	40
12. Penggunaan inhalasi bronkodilator sebelum, selama dan sesudah pengobatan (rata-rata semprot perhari) dengan prokaterol dan ketotifen	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme terjadinya asma	3
2. Peran sitokin pada asma	4
3. Mekanisme inflamasi pada asma alergi	6
4. Peran saraf pada asma	7
5. Rumus kimia prokaterol.....	9
6. Mekanisme kerja prokaterol.....	11
7. Rumus kimia ketotifen.....	13
8. KVP sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen	29
9. VEP1 sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen	30
10. KAEM sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen	31
11. PC ₂₀ sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen	33
12. KAEM pagi hari sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen	41
13. KAEM sore hari sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen	41

BAB I

PENDAHULUAN

Latar belakang masalah

Penyakit asma bronkial masih merupakan masalah kesehatan di berbagai belahan dunia, walaupun akhir-akhir ini terdapat peningkatan pemahaman konsep teori serta ditemukannya obat-obat baru (1). Secara klinis kita mengenal beberapa bentuk asma bronkial, salah satunya adalah asma alergi. Penyakit ini ditandai dengan bronkospasme paroksismal yang reversibel dengan sesak napas dan mengi setelah menghirup alergen penyebab ; di antara serangan biasanya tidak ada gejala. Dalam keluarga sering ditemukan alergi bentuk lain seperti eksim, rinitis, dan uji kulit positif karena adanya peranan IgE (2-5).

Beta-2 agonis telah digunakan dengan luas pada pengobatan penderita asma bronkial sebagai pelega napas dan melindungi bronkus terhadap berbagai rangsangan (1,2). Prokaterol adalah salah satu β -2 agonis ; penelitian pada hewan dan manusia telah menunjukkan bahwa pada dosis rendah, obat ini mempunyai efek sebagai bronkodilator yang kuat, dan pada dosis terapi juga mempunyai efek antiinflamasi. Dengan demikian obat ini mempunyai nilai lebih dibanding obat bronkodilator konvensional yang sudah ada (6,7). Ketotifen adalah salah satu obat golongan antihistamin sehingga mempunyai efek antiinflamasi, dan di samping itu juga dapat mengurangi hipereaktivitas bronkus (8,9). Belum ada penelitian yang membandingkan efek antiinflamasi dari kedua obat ini.

BAB II

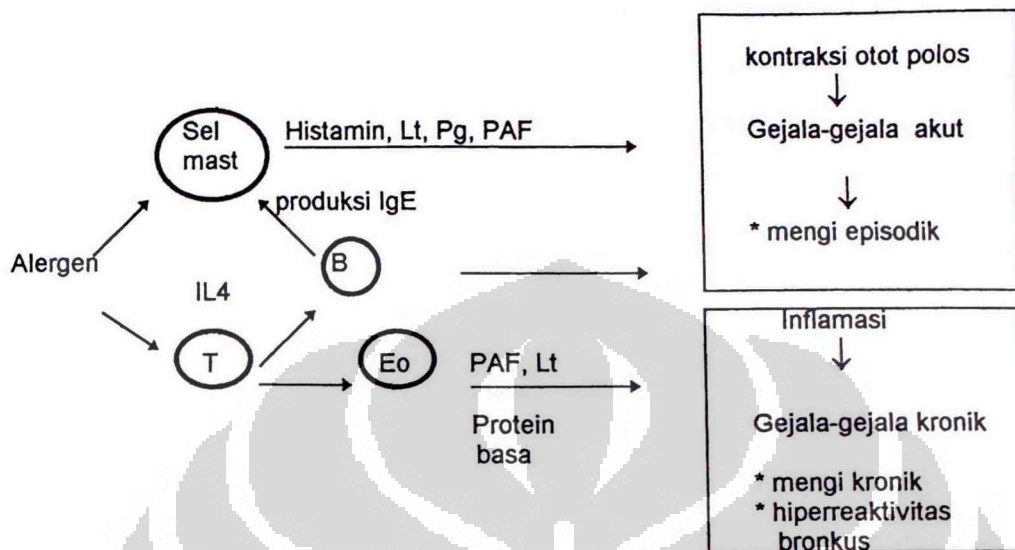
TINJAUAN PUSTAKA

Patogenesis Asma Alergi

Konsensus Internasional mengenai Pedoman dan Penatalaksanaan Asma yang diprakarsai oleh National Health Lung and Blood Institute tahun 1995, membuat konsep baru mengenai patogenesis asma yang ditandai dengan proses inflamasi kronik dinding saluran napas, sehingga menyebabkan keterbatasan aliran udara. Inflamasi kronik ini memberikan respon meningkatnya hipereaktivitas jalan napas terhadap berbagai rangsang, dengan demikian terjadi penyempitan jalan napas (10,11).

Ciri khas terjadinya inflamasi jalan napas baik akut maupun kronik yaitu terdapatnya peningkatan jumlah eosinofil, sel mast dan limfosit-T di lumen dan mukosa saluran napas yang menyebabkan vasodilatasi, kebocoran mikrovaskuler dan terlepasnya sel epitel, hipertrofi serta hiperplasi otot polos, peningkatan jumlah sel epitel goblet dan penebalan lapisan retikuler membrana basalis (fibrosis subepitel). Pada kurasan bronkoalveolar didapatkan peningkatan sel mast dan eosinofil serta produk mediator *preform* dan *newly generated* baik secara langsung maupun tidak langsung melalui mekanisme saraf (10-12).

Mekanisme inflamasi saluran napas pada asma timbul akibat penglepasan mediator imunologi. Konsep lama mengenai mekanisme inflamasi ini hanya melibatkan satu sel inflamasi yaitu sel mast. Pada konsep baru tentang inflamasi saluran napas, yang terlihat tidak hanya satu sel inflamasi, tetapi berbagai sel inflamasi (10-16).



Gambar 1. Mekanisme terjadinya asma

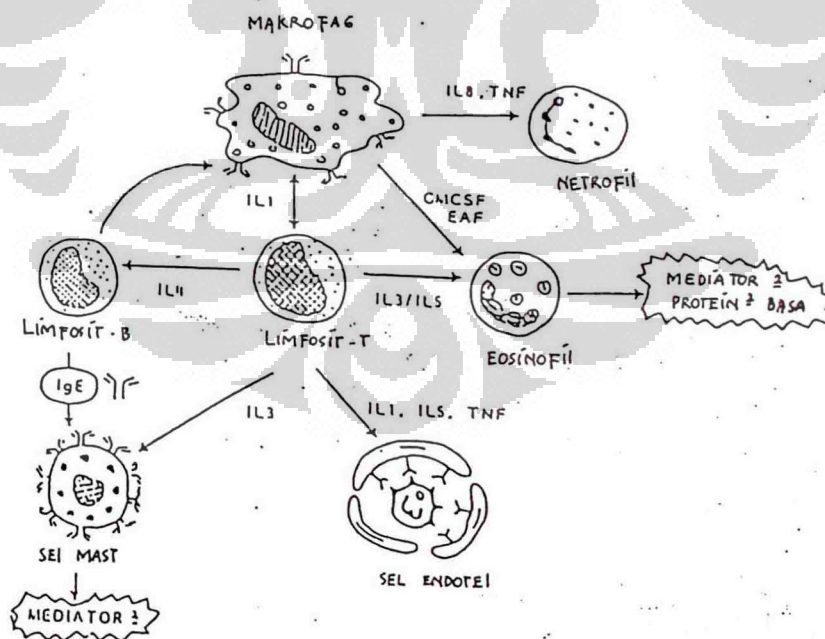
T = sel limfosit T
 B = sel limfosit B
 Eo = eosinofil
 IL4 = interleukin 4

Lt = leukotrien
 Pg = prostaglandin
 PAF = *platelet activating factor*

Dikutip dari (13)

Pada asma alergi (*IgE dependent T- Lymphocyte*), pajanan ulang terhadap alergen yang sama menyebabkan terjadinya ikatan alergen dengan IgE di permukaan sel mast, eosinofil (*Fc epsilon R1*), trombosit (*Fc epsilon R2*), basofil, makrofag dan netrofil, sehingga terjadi ikatan antigen-IgE secara spesifik pada permukaan sel-sel tersebut. Kemudian terjadilah proses degranulasi sel yang mengeluarkan mediator-mediator yang sudah terkandung dalam granul (*preformed/granula derived*) seperti histamin, *eosinophil chemotactic factor (ECF)* dan *neutrophil chemotactic factor (NCF)*. Mediator-mediator ini dikenal sebagai

penyebab reaksi asma tipe cepat yang berefek bronkokonstriksi, edema akibat peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler, dan hipersekresi mukosa. Selain itu alergen yang masuk tubuh akan dimakan dan diproses oleh sel makrofag yang berfungsi sebagai *antigen-presenting cell*, kemudian akan dipresentasikan kepada sel limfosit-T dengan bantuan interleukin-1 (IL-1), sehingga sel limfosit-T lebih aktif dan menjadi *T-helper-1(Th1)* dan *T-helper-2(Th2)*. Th1 akan memproduksi IL-4 yang memengaruhi sel limfosit-B untuk berproliferasi menjadi sel plasma dan memproduksi imunoglobulin E (IgE) yang akan memperkuat reaksi asma tipe cepat. Sedangkan Th2 melepaskan limfokin IL-3, IL-5 dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)* yang aktif mengontrol produksi eosinofil dari sumsum tulang dan mempengaruhi eosinofil agar dapat bertahan lebih lama dan lebih aktif berada di mukosa bronkus, sehingga eosinofil akan melepaskan mediator-mediator toksik (13-16).



Gambar 2. Peran sitokin pada asma

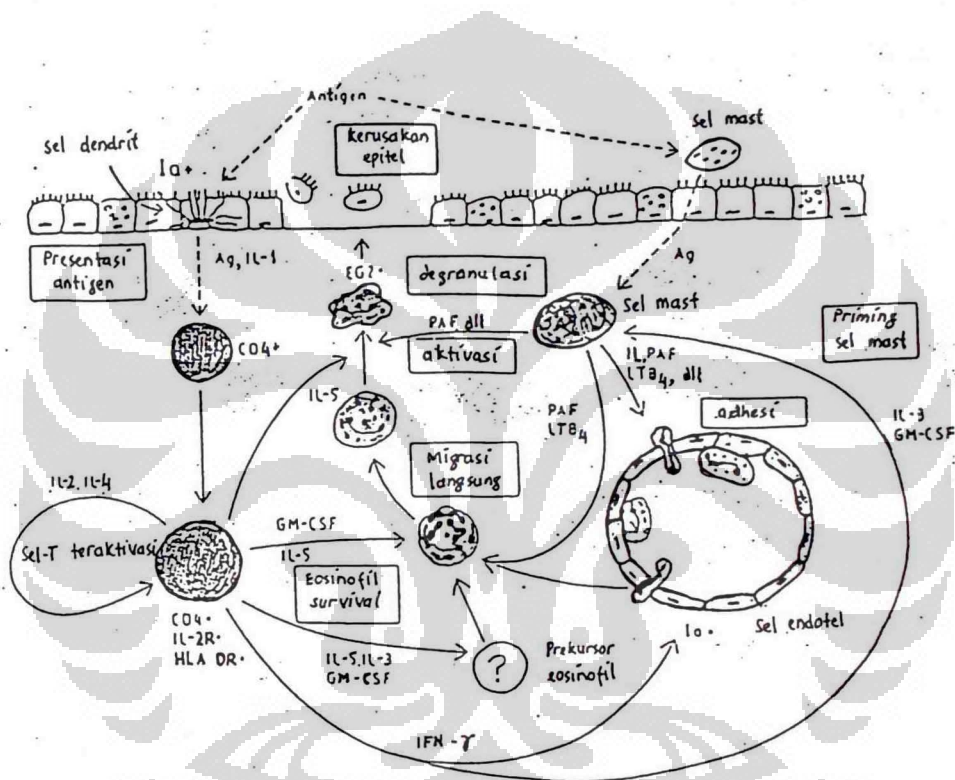
IL1 = interleukin 1
IL3 = interleukin 3
IL4 = interleukin 4
IL5 = interleukin 5
IL8 = interleukin 8

TNF = *tumor necrosis factor*
GMCSF = *granulocyte macrophage colony stimulating factor*
EAF = *eosinophil activating factor*

Dikutip dari (13)

Sementara reaksi cepat sedang terjadi, akibat influks ion Ca^{++} ke dalam sel, maka terjadilah aktivasi fosfolipase A, sehingga akan melepaskan asam arakidonat dari fosfolipid membran sel dengan berakibat terbentuknya mediator *newly generated* melalui reaksi siklooksigenase dan lipooksigenase. Mediator itu adalah prostaglandin, tromboksan, lekotrien dan *platelet activating factor (PAF)*. Lekotrien mempunyai sifat kemotaktik terhadap sel eosinofil dan neutrofil, sehingga menimbulkan edema mukosa bronkus dan ini mengakibatkan reaksi asma tipe lambat (10-13). Akibat penglepasan PAF yang merupakan mediator kemotaktik paling kuat terhadap eosinofil, banyak mediator toksik dilepaskan oleh eosinofil yaitu *major basic protein (MBP)*, *eosinophil chemotactic factor (ECP)*, *eosinophil peroksidase (EPO)* dan *eosinophil derived neurotoxin (EDN)* yang akan merusak epitel mukosa. Pergerakan sel inflamasi dari vaskuler ke mukosa pada asma adalah akibat pengaruh mediator yang dilepaskan oleh limfosit yaitu Interferon gamma, IL-1 dan *tumor necrosis factor (TNF)*. Makrofag akan mengeluarkan *PAF*, *GMCSF* dan *TNF*. Mediator-mediator tersebut akan mempengaruhi sel endotel, sehingga terjadi peningkatan molekul-molekul adhesi spesifik, yakni *intercelluler adhesion molecule-1 (ICAM-1)*, *vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)*, dan *e-selectin* dari sel endotel, yang akan berinteraksi dengan integrin dari sel inflamasi, sehingga sel-sel inflamasi banyak bermigrasi ke jaringan. Akibatnya mediator-mediator toksik banyak

diproduksi (10-15). Sel limfosit T juga ikut berperan dalam menimbulkan reaksi asma alergi tipe lambat yaitu akibat pengaruh IL-5 yang mengaktifkan eosinofil dan GM-CSF, sehingga eosinofil mengeluarkan mediator-mediator toksik, yang memperkuat terjadinya reaksi asma tipe lambat (10-15).

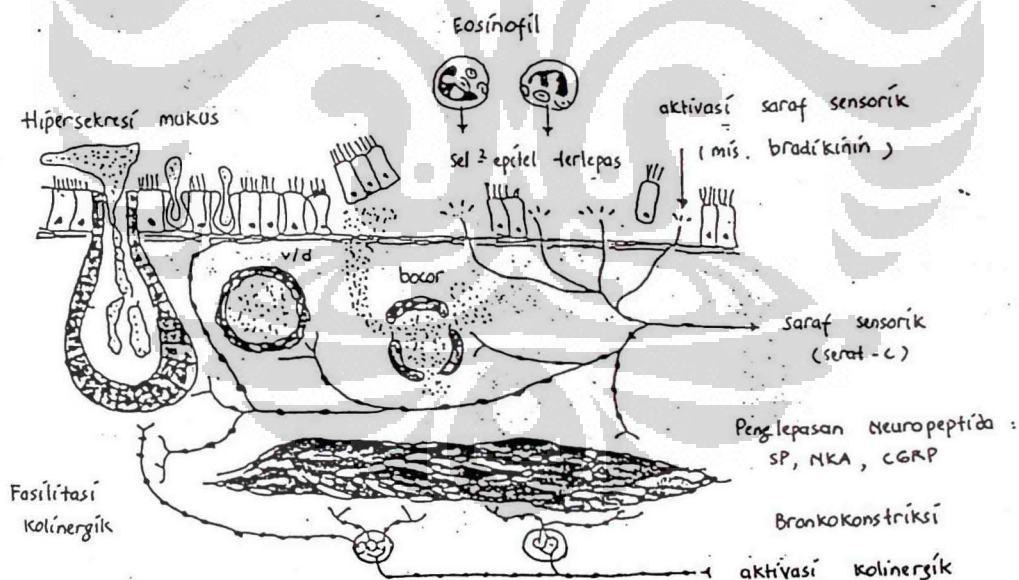


Gambar 3. Mekanisme inflamasi pada asma alergi

Ag	= antigen	CD4+	= cluster differentiation 4+
IL-1	= interleukin 1	HLA-DR	= human leucocyte-D-related
IL-2	= interleukin 2	IFN	= interferon
IL-3	= interleukin 3	GM-CSF	= granulocyte macrophage colony stimulating factor
IL-4	= interleukin 4	PAF	= platelet activating factor
IL-5	= interleukin 5		
LT-B4	= leukotrien B4		

Dikutip dari (13)

Selain itu reaksi inflamasi dapat terjadi karena perangsangan nonspesifik saraf jalan napas oleh sulfur, kabut, debu dan udara dingin pada ujung serat saraf C yang tidak terbungkus mielin. Akibatnya saraf tersebut akan mengeluarkan neuropeptida poten yaitu **substansi P (SP)**, **neurokinin A (NKA)**, **neurokinin B (NKB)**, **calcitonin gene-related peptide (CGRP)**, dan **vasoactive intestinal peptide (VIP)** yang bersifat iritan, reaksi ini melalui aktivasi sel eosinofil dan adhesi melalui refleks vagal. **Neural endopeptidase (NE)** adalah enzim yang terdapat di permukaan sel epitel bronkus yang mempunyai efek menghambat aktivitas neuropeptida tersebut. Pada asma terjadi kerusakan epitel, sehingga **NE** ini tidak berfungsi akibatnya neuropeptida tadi menjadi aktif. Terjadilah vasodilatasi vaskuler, eksudasi plasma dan sekresi mukus serta bronkokonstriksi, yang berakibat terjadinya reaksi inflamasi (10-16).



Gambar 4. Peran saraf pada asma

SP = substansi P
NKA = neurokinin A

CGRP = calcitonin gene-related peptide

Dikutip dari (11)

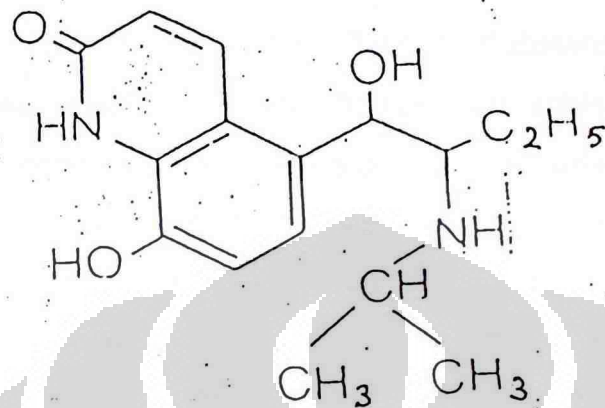
Prokaterol

Kalau kita ikuti perkembangan pengetahuan tentang mekanisme patogenesis asma ini, maka penatalaksanaan asma bronkial pada saat ini tidak hanya pengobatan saat eksaserbasi saja, tetapi juga pencegahan, yaitu dengan cara penekanan reaksi inflamasi, merupakan bagian terpenting pada pengobatan. Beberapa obat antiinflamasi telah dikenal, antara lain kortikosteroid, kromolin, ketotifen, dan lain-lain (1,5,17-20).

Bronkodilator merupakan obat pilihan saat terjadi eksaserbasi asma. Oleh karena bronkodilator seperti adrenalin dan efedrin juga berpengaruh terhadap jantung dan pembuluh darah, maka dilakukan pencarian obat-obat yang lebih selektif terhadap otot bronkus, hingga ditemukan β_2 agonis selektif. Pencarian stimulan - β_2 didasarkan pada teori reseptor α dan β yang dikemukakan oleh Ahlquist pada tahun 1948, dan pembagian reseptor β yang dilaporkan oleh Lands dkk pada tahun 1967 menjadi reseptor - β_1 , yang bertanggung jawab terhadap stimulasi jantung dan pembuluh darah, dan reseptor - β_2 , yang bertanggung jawab terhadap aktivitas bronkodilatasi. Sejak itu dilakukan penelitian berkesinambungan untuk mencari obat-obat dengan selektivitas yang tinggi terhadap reseptor β_2 (6,17-20).

Mekanisme kerja prokaterol

Prokaterol hidroklorida hemihidrat adalah salah satu β_2 agonis selektif generasi ketiga, dengan nama kimia 5-(hidroksi-2-isopropil amino)-8-hidroksi karbosteril hidroklorid hemihidrat.



Gambar 5. Rumus kimia prokaterol

Dikutip dari (19)

Prokaterol adalah salah satu β -2 agonis yang selektif, ditemukan oleh Yoshizaki dkk pada tahun 1976 di Jepang. Prokaterol merupakan bronkodilator yang kuat pada dosis rendah, 10 kali lebih kuat dibanding salbutamol dan terbutalin. Selain itu, prokaterol mempunyai efek sebagai antialergi pada dosis terapi, dengan onset kerja yang cepat bila diberikan secara oral yaitu sekitar 30 menit, dan lama kerjanya bertahan 10-12 jam. Waktu paruhnya 2-6 jam, obat diekskresi melalui urine dan feses terutama dalam bentuk konjugat glukuronid dan sulfat, dan sisanya dalam bentuk desisopropil prokaterol dan 5-formil-8-HCS, dalam waktu 24-48 jam (19-20).

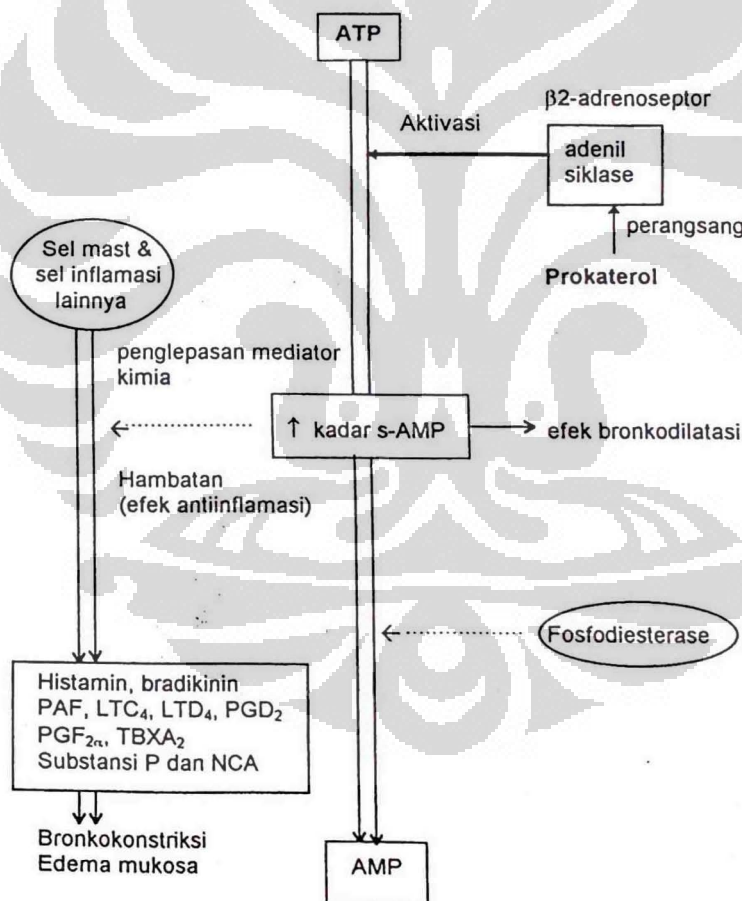
Mekanisme kerja prokaterol sebagai bronkodilator dengan cara mengaktifkan reseptor β 2 adrenergik pada otot polos bronkus sehingga enzim adenil siklase teraktivasi dan pembentukan AMP-siklik meningkat, maka terjadilah relaksasi otot polos bronkus (19-23). Sedangkan

mekanisme kerja prokaterol sebagai antialergi yaitu dengan menghambat pelepasan histamin dan mediator-mediator kimia lain seperti bradikinin, PAF, LTC₄, LTD₄, PGD₂, PGF_{2α}, TBXA₂, Substansi P dan NCA yang dilepas oleh sel mast dan sel-sel inflamasi lain, sehingga prokaterol dapat menghambat terjadinya reaksi asma alergik tipe cepat maupun lambat, hal ini telah ditunjukkan oleh peneliti-peneliti di luar negeri baik secara in-vitro maupun in-vivo pada hewan percobaan dan manusia (23-28, 30).

Pada percobaan dengan hewan tikus dan marmot prokaterol dapat mengurangi kebocoran mikrovaskuler dan mengurangi edema jalan napas serta mengurangi respon induksi kulit pada reaksi alergi yang disebabkan oleh mediator-mediator kimia (26). Juga didapatkan hasil yang sama pada penelitian Fujimura dkk, yakni prokaterol dapat menghambat TBXA₂ dan PGF_{2α} pada marmot dan penderita asma atopi secara in-vivo sebagaimana terlihat pada pemeriksaan bilasan bronkoalveolar berupa penurunan kadar TBXA₂ dan PGF_{2α} setelah pemberian antigen (25). Kimura dkk memberikan prokaterol 5_μg/kgBB/hr secara oral selama 2 minggu pada anjing dan diperiksa cairan bilasan bronkoalveolar dan hipereaktivitas jalan napas sebelum dan sesudah pemberian virus secara inhalasi, didapatkan penurunan kadar histamin dan hipereaktivitas bronkusnya juga menurun (24).

Pada manusia dilakukan uji klinik secara *double-blind crossover*. Likura dkk meneliti 28 pasien anak yang menderita asma, ternyata prokaterol dapat menaikkan nilai faal paru dan menurunkan LTD₄ dan NCA setelah pemberian antigen (23). Okayama dkk meneliti penderita asma atopi yang diberi ketotifen, kromolin dan prokaterol secara *crossover* dan didapatkan hasil bahwa prokaterol lebih efektif dalam menghambat PGD₂ dibanding kedua obat yang lain (28). Brodde dkk menemukan bahwa

prokaterol dapat menurunkan jumlah limfosit dari darah tepi setelah pengobatan 8 minggu, yang berbeda bermakna dibanding penurunan oleh xamoterol (32). Shida dan Yui meneliti penderita asma atopi derajat ringan sampai sedang dengan memberikan tablet prokaterol 2x50 μ g atau kromolin 4x20 mg selama 4 minggu, dan didapatkan hasil bahwa prokaterol lebih baik dalam menurunkan skor keluhan dan meningkatkan fungsi paru, dengan efek samping yang lebih ringan, dibanding kromolin. Efek profilaksis prokaterol pada penderita asma dapat diharapkan dengan pemberian jangka panjang tanpa menimbulkan efek takifilaksis (30,31).



Gambar 6. Mekanisme kerja prokaterol

Dikutip dari (30)

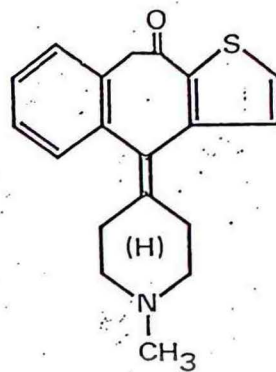
Efek samping prokaterol

Obat-obat β -2 agonis selain memberi efek bronkodilatasi juga menimbulkan efek terhadap sistem kardiovaskuler, hal ini terjadi karena obat-obat tersebut bekerja pada reseptor-reseptor saraf simpatik di sistem pernapasan dan kardiovaskuler. Para peneliti mencari β -2 agonis selektif yang efek sampingnya terhadap kardiovaskuler minimal dibanding obat β -2 agonis lainnya (23,24).

Egasshira meneliti 25 orang penderita asma dewasa, rata-rata usia 49,4 tahun, yang diberi prokaterol tablet 5 μ g dua kali sehari selama 8 minggu, dan didapatkan efek samping pada 4 orang, 1 orang mengalami palpitasi dan tremor, 3 orang mengalami palpitasi, tetapi tidak terdapat perubahan pada rekaman elektrokardiografi (6). Jusuf dkk juga meneliti 10 orang penderita asma yang diberi prokaterol 5 μ g, 10 μ g dan orsiprenalin 20 μ g. Didapatkan hasil pengaruh prokaterol dan orsiprenalin pada tekanan darah dan denyut jantung masih dalam batas-batas yang diizinkan, dan tidak terdapat perubahan pada gambaran elektrokardiografi. Di samping itu, pemberian prokaterol 10 μ g dan orsiprenalin 20 μ g tidak menimbulkan efek samping (23).

Ketotifen

Ketotifen tergolong antihistamin, dengan rumus kimia seperti terlihat pada gambar 7. Obat ini merupakan derivat benzosikloheptatofen yang aktif secara oral dan diabsorpsi oleh usus, bentuk utuhnya mengalami konyugasi dengan asam glukoronat dan ditemukan dalam darah dan urin (25,26).



Gambar 7. Rumus kimia ketotifen

Dikutip dari (25)

Mekanisme kerja ketotifen

Mekanisme kerja ketotifen adalah menstabilkan dinding sel mast, sehingga menghambat pelepasan mediator, dan merupakan antagonis histamin, leukotrien, PAF dan tromboksan, juga menghambat aktivasi dan akumulasi eosinofil sehingga mencegah timbulnya hipereaktivitas saluran napas (26,27).

Efek samping ketotifen

Efek samping yang biasa timbul yaitu rasa mengantuk dan mulut kering, efek ini muncul pada awal pengobatan, selanjutnya menghilang bila obat diteruskan (8,9,26,27).

BAB III

PENELITIAN SENDIRI

A. Latar belakang dan permasalahan

Hipereaktivitas bronkus (HBr) merupakan tanda khas asma yang dihubungkan dengan inflamasi jalan napas. Uji provokasi bronkus dengan menggunakan histamin atau metakolin dapat menilai berat ringannya hipereaktivitas kepekaan bronkus.

Kita ketahui bahwa pengobatan antiinflamasi pada penyakit asma adalah kortikosteroid inhalasi yang saat ini dianggap paling efektif dan efisien. Pada banyak penelitian ditemukan bahwa ketotifen oral juga dapat menurunkan hipereaktivitas jalan napas, sedangkan prokaterol yang dikenal sebagai bronkodilator kuat juga dapat menurunkan hipereaktivitas jalan napas. Kami ingin membandingkan efektivitas kedua obat ini dalam menurunkan HBr, khususnya untuk penderita asma alergi.

B. Tujuan Penelitian

Tujuan utama (primer) :

Membandingkan efek antiinflamasi prokaterol dan ketotifen dalam menurunkan HBr, IgE dan eosinofil pada penderita asma alergi

Tujuan lain (sekunder) :

1. Membandingkan efek klinik prokaterol dan ketotifen dalam memperbaiki faal paru dan gejala-gejala klinik pada penderita asma alergi.
2. Untuk melihat efek klinik pemberian prokaterol jangka panjang pada penderita asma alergi

C. Metode Penelitian

Penelitian ini berupa uji klinik acak tersamar ganda dengan 2 kelompok paralel

D. Populasi

Sampel diambil dari populasi penderita asma alergi di Poliklinik Asma Unit Paru RSUP Persahabatan, selama bulan Juni 1995 - Desember 1996.

E. Bahan dan Cara Kerja

* Kriteria inklusi

1. Penderita asma alergi ringan sampai sedang, rawat jalan, pria dan wanita, usia 15 - 45 tahun.
2. Kriteria asma alergi
 - pernah mengalami eksaserbasi asma karena terpajan alergen.
 - dapat disertai riwayat alergi lainnya (rhinitis, dermatitis, urtikaria) dan / riwayat alergi dalam keluarga.
 - uji kulit positif satu atau lebih dari jenis uji kulit
3. Kriteria asma ringan sampai sedang
 - pada uji bronkodilator terjadi peningkatan VEP1 lebih dari 15%
 - VEP1 lebih dari 1500 ml atau 60% dari nilai dugaan
4. Bersedia mengikuti penelitian ini secara sukarela dengan pernyataan lisan dan tulisan
5. Selama penelitian ini, penderita tidak boleh menggunakan obat bronkodilator oral lain maupun injeksi, kecuali bronkodilator inhaler

* Kriteria eksklusi

1. Penderita dengan penyakit paru lain atau mengalami eksaserbasi akut selama 4 minggu sebelum periode run in
2. Penderita sedang menggunakan tablet steroid, yakni metil prednisolon / prednison > 30 mg/hari atau inhalasi steroid > 800-1600 µg/hari selama lebih dari 1 minggu
3. Penderita yang sedang menjalani terapi desensitisasi atau pengobatan lain yang hasilnya akan mempengaruhi uji klinik ini
4. Penderita dengan penyakit jantung atau ginjal
5. Wanita hamil, diduga hamil atau menyusui.

* Penderita dihentikan dari penelitian bila :

1. mengalami eksaserbasi akut
2. tidak minum obat lebih dari 3 hari
3. mengalami efek samping yang tidak dapat ditoleransi
4. memerlukan bronkodilator lain

* Jumlah sampel

Besar sampel dihitung berdasarkan nilai PC20 dengan menggunakan rumus berikut :

$$n = \frac{2SD^2 (Z_\alpha + Z_\beta)^2}{\Delta^2}$$

n = jumlah penderita per kelompok

SD = standar deviasi

α = batas kemaknaan = 5% → Z_α (2-tailed) = 1,96

1 - β = power = 80% → Z_β (1-tailed) = 0,842

▲ = ratio minimal nilai PC20 yang bermakna secara klinik = 2

Dari hasil penelitian terdahulu, PC20 ketotifen sebagai obat pembanding adalah :

$$\bar{X} = 2,52$$

$$SD = 2,588$$

Oleh karena PC20 merupakan nilai-nilai dengan kelipatan 2, maka perhitungan n dilakukan secara logaritmik sebagai berikut :

$$n = \frac{2SD^2 (Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2}$$

$$\begin{aligned} \log n &= \log 2 + 2 \log SD + 2 \log (Z\alpha + Z\beta) - 2 \log \Delta \\ &= \log 2 + 2 \log 2,588 + 2 \log (1,96 + 0,842) - 2 \log 2 \\ &= 0,301 + 2 (0,412) + 2 (0,4475) - 2 (0,301) \end{aligned}$$

$$\log n = 1,42 \longrightarrow \text{antilog } n = 26,3$$

$$n = 26$$

Pada penelitian ini ditetapkan jumlah sampel yang dapat dievaluasi untuk masing-masing kelompok pengobatan sebanyak 26 orang.

F. Rancangan Penelitian

1. Periode seleksi

Pada kunjungan pertama dilakukan anamnesis mengenai lama sakit, riwayat alergi, obat yang dipakai, serangan asma terakhir, laboratorium rutin, IgE, hitung eosinofil, uji kulit, foto toraks, faal paru, uji bronkodilator.

2. Periode run in

Dilakukan uji VEP1 dan uji provokasi bronkus 2 kali dengan interval 2 minggu untuk melihat (reprodusibilitas). Penderita diminta mengisi buku harian.

3. Periode pengobatan

Penderita yang memenuhi kriteria seleksi dibagi menjadi 2 kelompok secara random untuk mendapat prokaterol dengan dosis 2x50 µg sehari atau ketotifen 2x2 mg sehari selama 8 minggu. Penderita diminta mengisi buku harian setiap hari. Pada awal, pertengahan dan akhir pengobatan dilakukan uji faal paru dan uji provokasi bronkus. Pemeriksaan IgE dan hitung eosinofil diperiksa pada awal dan akhir pengobatan.

4. Periode washout

Setelah 2 minggu selesai pengobatan dilakukan pemeriksaan IgE dan hitung eosinofil serta uji provokasi bronkus dan uji faal paru.

G. Efek samping obat

Penderita diminta mencatat bila ada keluhan dan kejadian yang dirasakan mengganggu sehubungan dengan penggunaan obat tersebut.

H. Bahan dan Alat

- Pemeriksaan spirometri dilakukan dengan alat microspiro HI 298 buatan *Chest Corporation*, Japan.
- Uji bronkodilator dilakukan dengan inhalasi bronkodilator terbutalin 8 puff dengan alat nebulaler.

- Uji provokasi dilakukan secara Crockroft menggunakan larutan metakolin dengan alat astograf TCK 6000 m buatan *Chest Corporation*, Japan.
- Buku harian penderita diisi dengan keluhan, aktivitas, penggunaan bronkodilator inhalasi dan KAEM, setiap hari (penderita diberi Peak Flow Meter)

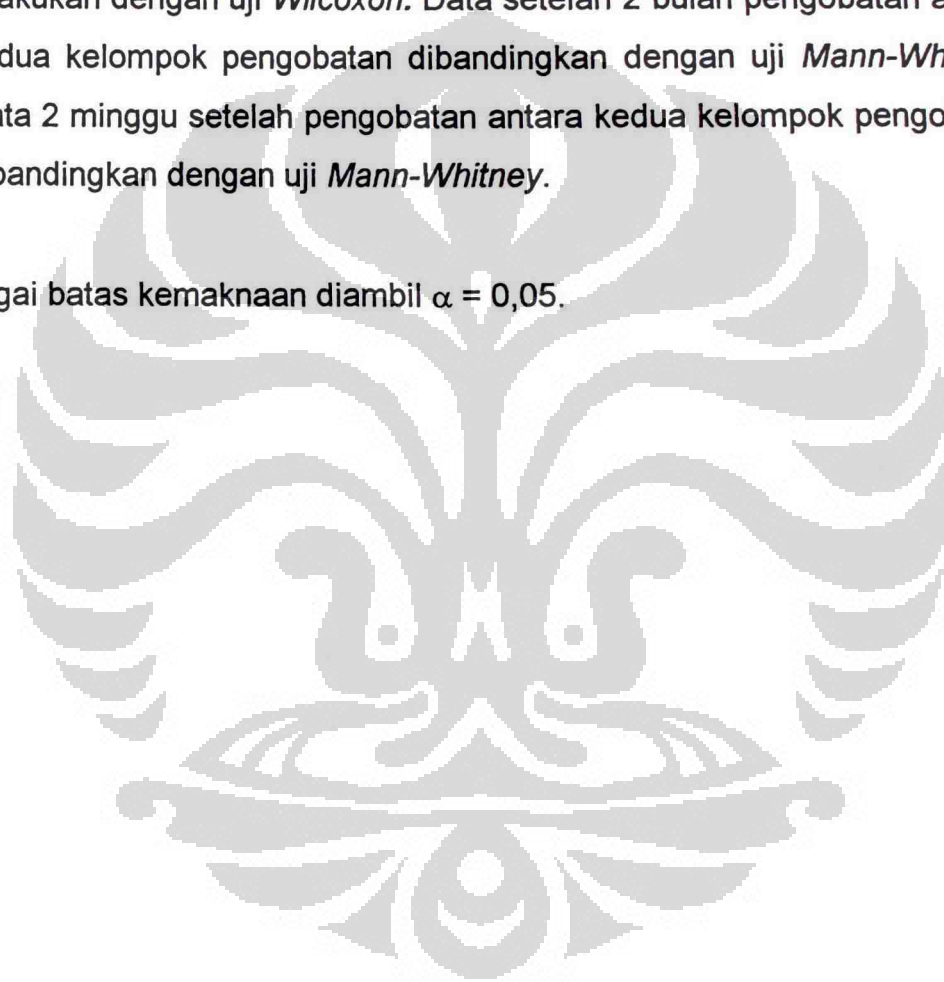
I. Analisis Data

Data pada penelitian ini berupa :

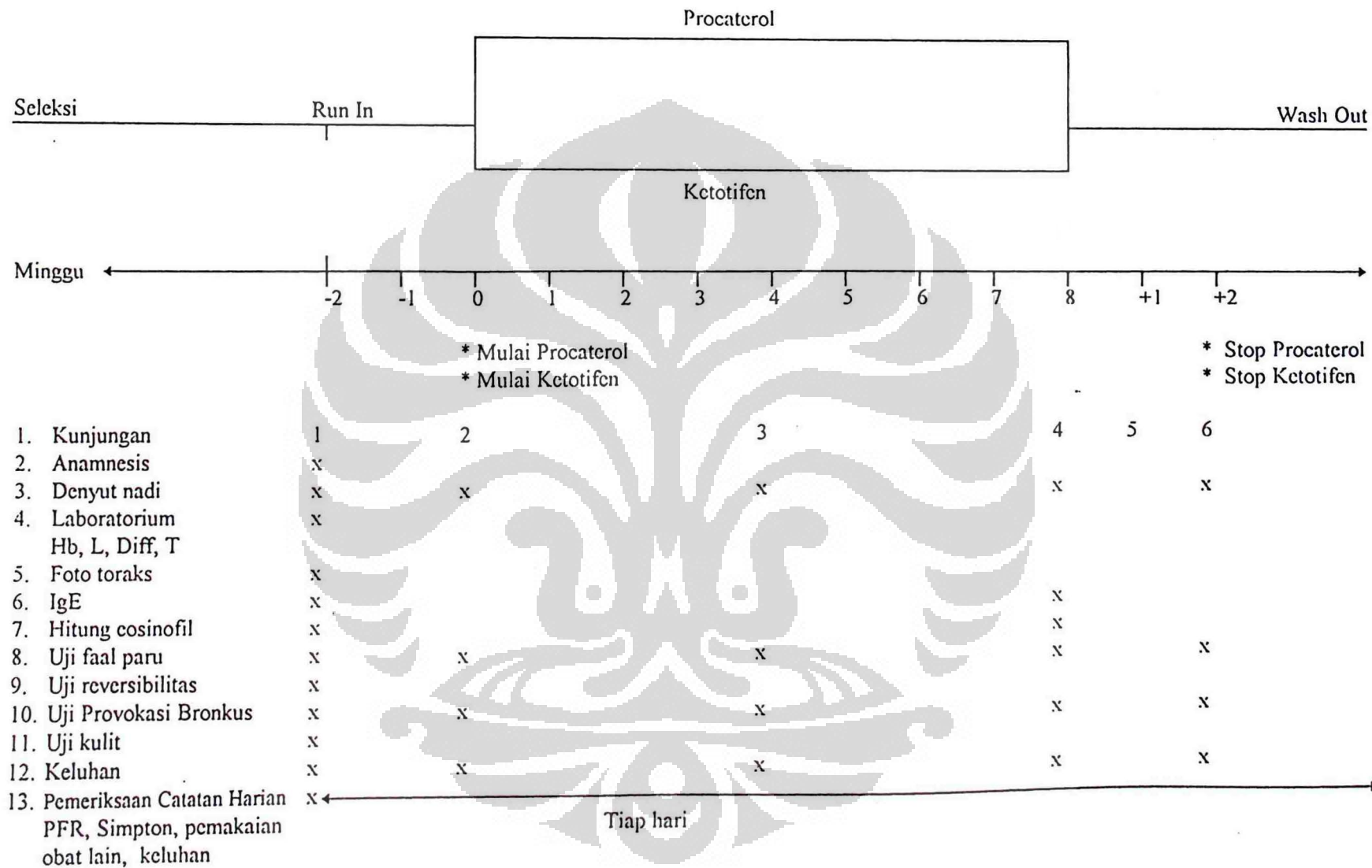
1. **Data dengan skala interval** : nilai-nilai uji paru, uji provokasi bronkus (PC₂₀), kadar IgE total, dan jumlah eosinofil total, sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol atau ketotifen. Untuk masing-masing parameter ini dihitung statistik deskriptif, yaitu nilai rata-rata (\bar{x}), standar deviasi (SD), dan kisarannya. Data awal (*baseline*) antara kedua kelompok pengobatan dibandingkan dengan uji t tidak berpasangan atau uji *Mann-Whitney*, bergantung pada distribusi datanya normal atau tidak. Perbandingan antara nilai selama dan sesudah pengobatan terhadap nilai awalnya (pada masing-masing kelompok pengobatan) dilakukan dengan uji-t berpasangan (*paired-t*) atau uji *Wilcoxon*, bergantung pada distribusi datanya normal atau tidak. Selisih antara nilai-nilai selama dan sesudah pengobatan terhadap nilai awalnya antara kedua kelompok pengobatan dibandingkan dengan uji t tidak berpasangan atau uji *Mann-Whitney*, bergantung pada distribusi datanya normal atau tidak. Khususnya untuk nilai-nilai PC₂₀, terlebih dulu dilakukan transformasi logaritmik sebelum dilakukan analisis data dengan statistik deskriptif maupun uji t tidak berpasangan atau uji t berpasangan.

2. **Data dengan skala ordinal** : skor gejala sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol maupun ketotifen. Data awal (*baseline*) antara kedua kelompok pengobatan dibandingkan dengan uji *Mann-Whitney* . Perbandingan antara nilai selama dan sesudah pengobatan terhadap nilai awalnya (pada masing-masing kelompok pengobatan) dilakukan dengan uji *Wilcoxon*. Data setelah 2 bulan pengobatan antara kedua kelompok pengobatan dibandingkan dengan uji *Mann-Whitney*. Data 2 minggu setelah pengobatan antara kedua kelompok pengobatan dibandingkan dengan uji *Mann-Whitney*.

Sebagai batas kemaknaan diambil $\alpha = 0,05$.



SKEMA PENELITIAN



BAB IV

HASIL PENELITIAN

Karakteristik penderita

Jumlah penderita yang diikutsertakan pada mulanya 55 orang. Ada 3 orang tidak dapat dinilai, yakni 2 orang dari kelompok ketotifen tidak datang memenuhi jadwal penelitian pada pengobatan 1 bulan dengan alasan tidak bisa patuh, dan 1 orang dari kelompok prokaterol juga tidak datang memenuhi jadwal penelitian karena eksaserbasi akut.

Jumlah penderita yang dapat dinilai sebanyak 52 orang, 19 laki-laki dan 33 perempuan, dibagi atas 2 kelompok yaitu 26 orang mendapat prokaterol dan 26 orang lainnya mendapat ketotifen. Umur rata-rata 25 tahun, berkisar antara 15 - 41 tahun. Tinggi badan rata-rata 158 cm, berkisar antara 145 - 176 cm. Berat badan rata-rata 53 kg, berkisar antara 36 - 68 kg. Lama menderita sakit rata-rata 6 tahun, berkisar antara 1-17 tahun.

Karakteristik penderita pada masing-masing kelompok pengobatan

Pada kelompok prokaterol terdapat 8 orang laki-laki dan 18 orang perempuan, sedangkan pada kelompok ketotifen terdapat 11 orang laki-laki dan 15 orang perempuan. Antara kelompok prokaterol dan ketotifen terdapat distribusi jenis kelamin yang sebanding. Tinggi badan rata-rata kelompok prokaterol $158 \pm 8,5$ cm, sedangkan pada kelompok ketotifen $158 \pm 7,8$ cm. Berat badan rata-rata pada kelompok prokaterol $54 \pm 9,2$ kg, sedangkan pada kelompok ketotifen $52 \pm 6,1$ kg. Umur rata-rata pada

kelompok prokaterol $23 \pm 7,1$ tahun, sedangkan pada kelompok ketotifen $27 \pm 9,0$. Lama sakit rata-rata kelompok prokaterol $6 \pm 4,4$ tahun, sedangkan pada kelompok ketotifen $5 \pm 4,0$ tahun. Tinggi badan, berat badan, umur, dan lama sakit, antara kelompok prokaterol dan ketotifen tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Karakteristik penderita pada masing-masing kelompok pengobatan dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2.

Tabel 1. Jenis kelamin pada masing-masing kelompok pengobatan

Jenis Kelamin	Prokaterol	Ketotifen
Laki-laki	8	11
Perempuan	18	15
Jumlah	26	26

Tabel 2. Tinggi badan, berat badan, lama sakit dan umur rata-rata pada masing-masing kelompok pengobatan

	Prokaterol (26 orang)		Ketotifen (26 orang)		t	p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
Tinggi badan (cm)	158	8,5	158	7,8	0,07	NS
Berat badan (kg)	54	9,2	52	6,1	1,19	NS
Lama sakit (tahun)	6	4,4	5	4,0	0,27	NS
Umur (tahun)	23	7,1	27	9,0	1,75	NS

NS = Nonsignifikan

Nilai faal paru sebelum pengobatan

Sebelum diberikan pengobatan, dilakukan pengukuran faal paru yang terdiri dari kapasitas vital paksa (KVP), volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP1), persentase VEP1 terhadap nilai dugaan dan kecepatan arus ekspirasi maksimal (KAEM). Nilai-nilai tersebut dapat dilihat pada tabel 3 dan 4.

Tabel 3. Nilai faal paru sebelum pengobatan pada 26 penderita yang mendapat prokaterol

Penderita	KVP (ml)	VEP1 (ml)	VEP1 (%)	KAEM (l/mnt)	Rev (%)
1	1980	1510	76,2	266	26
2	3100	2470	88,4	396	20
3	2380	2050	86,1	273	34
4	1930	1610	83,4	306	25
5	1710	1480	86,6	275	42
6	1930	1670	86,5	257	21
7	2640	2260	85,6	331	22
8	1770	1510	85,5	226	27
9	2260	1630	72,1	202	40
10	2360	1950	82,6	240	70
11	2500	2010	80,4	353	31
12	2190	1530	69,9	220	36
13	2640	2270	86,0	384	29
14	1960	1650	84,2	281	24
15	3420	3100	90,6	479	26
16	1830	1410	77,1	225	27
17	2720	2240	82,4	299	42
18	1780	1370	77,0	196	23
19	1680	1310	78,1	293	39
20	2570	2460	95,7	350	28
21	1950	1510	77,4	217	38
22	2020	1720	85,2	254	24

23	3860	3140	81,4	476	27
24	3190	2700	84,6	533	32
25	2300	1920	83,5	339	34
26	2670	2450	91,8	375	25
X	2350	1969	83,9	308	31,2
SD	569	535	58,4	86	10,3
Kisaran	1680-3420	1310-3140	69,9-95,7	196-533	20-70

Keterangan :

KVP = Kapasitas vital paksa

VEP1 = Volume ekspirasi paksa detik pertama

KAEM = Kecepatan arus puncak ekspirasi maksimal

X = Nilai rata-rata ND = Nilai dugaan

SD = Standar deviasi Rev = Reversibilitas

Tabel 4. Nilai faal paru sebelum pengobatan pada 26 penderita yang mendapat ketotifen

Penderita	KVP (ml)	VEP1 (ml)	% VEP1	KAEM l/mnt	Rev (%)
1	2730	2270	83,2	358	22
2	2610	1770	67,8	224	32
3	2690	1530	56,9	260	80
4	2340	1860	79,5	356	29
5	2640	2210	83,7	367	20
6	2220	1980	89,2	356	26
7	1520	1380	90,8	171	31
8	2070	1480	71,5	200	47
9	3330	3040	91,3	439	32
10	2420	2180	90,1	339	35
11	2150	1790	83,3	355	28
12	2040	1700	83,3	305	30
13	2340	1720	73,5	212	29
14	1510	1250	82,8	169	21
15	1885	1840	97,6	251	34
16	3060	2760	90,2	428	37
17	2170	1910	88,0	351	23
18	2650	2380	89,8	819	28
19	2930	2450	83,6	388	43

20	3420	2120	62,0	484	20
21	1950	1510	77,4	221	27
22	2610	2070	79,3	327	24
23	1770	2480	89,5	391	29
24	3490	2890	82,8	394	33
25	2240	1900	84,8	232	26
26	2040	1670	81,9	259	32
\bar{X}	2432	1989	82,1	308	31,5
SD	529	475	9,4	88,6	11,8
Kisaran	1510-3490	1250-3040	56,9-97,6	169-484	20-80

Uji provokasi bronkus

Untuk menilai reproduibilitas nilai PC20 sebelum pengobatan dari masing-masing penderita, pada periode *run-in* dilakukan uji provokasi bronkus dengan metakolin sebanyak 2 kali dengan interval waktu 2 minggu. Antara nilai uji provokasi bronkus pada kunjungan pertama dengan nilai uji provokasi bronkus pada kunjungan kedua untuk masing-masing penderita tidak boleh berbeda atau bila berbeda tidak boleh lebih dari satu konsentrasi.

Nilai uji provokasi bronkus kunjungan kedua pada kelompok procaterol dibandingkan dengan nilai provokasi bronkus kunjungan kedua pada kelompok ketotifen, secara statistik berbeda tidak bermakna ($t = 0,04$; NS).

Pada tabel 5 dapat dilihat nilai kedua uji provokasi bronkus pada semua penderita yang diteliti.

Tabel 5. Reprodusibilitas PC₂₀

Penderita	Prokaterol		Ketotifen		Antara PC ₂₀ II	
	PC ₂₀ I mg/ml metakolin	PC ₂₀ II mg/ml metakolin	PC ₂₀ I mg/ml metakolin	PC ₂₀ II mg/ml metakolin	t	p
1	2	2,4	0,21	0,28		
2	0,8	0,6	0,13	0,34		
3	1,45	1,58	0,1	0,13		
4	0,12	0,2	0,14	0,16		
5	0,32	0,2	2,25	2,8		
6	0,21	0,27	2,9	3,3		
7	2,75	2,15	0,45	1,7		
8	0,13	0,18	0,85	0,9		
9	0,13	0,1	1,21	1,4		
10	0,18	2,8	0,41	0,5		
11	0,38	0,4	0,51	0,75		
12	0,18	0,13	0,42	0,32		
13	0,25	0,3	0,68	0,89		
14	0,28	0,2	0,75	0,56		
15	3,2	2,2	0,48	4,9		
16	0,14	0,12	1,8	2,1		
17	1,2	1,5	0,29	0,32		
18	1,7	1,9	0,2	0,18		
19	1,9	1,25	1,8	1,5		
20	1,2	1,13	0,3	0,21		
21	0,19	0,29	0,69	0,65		
22	0,8	1	0,1	0,18		
23	0,1	0,22	0,29	0,19		
24	0,8	1,24	0,15	0,18		
25	0,1	0,16	0,33	0,59		
26	2	2,4	1	0,96		
X	0,8658	0,9777	0,8754	1,0004	0,04	NS
SD	0,9019	0,9249	1,0788	1,1537		
Kisaran	0,1-3,2	0,1-2,8	0,1-2,9	0,13-4,9		

Perubahan nilai faal paru setelah pemberian prokaterol dan ketotifen

Perubahan nilai kecepatan kapasitas vital paksa, volume ekspirasi paksa detik pertama dan arus puncak ekspirasi setelah pemberian prokaterol dan ketotifen dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. KVP, VEP1 dan KAEM sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen

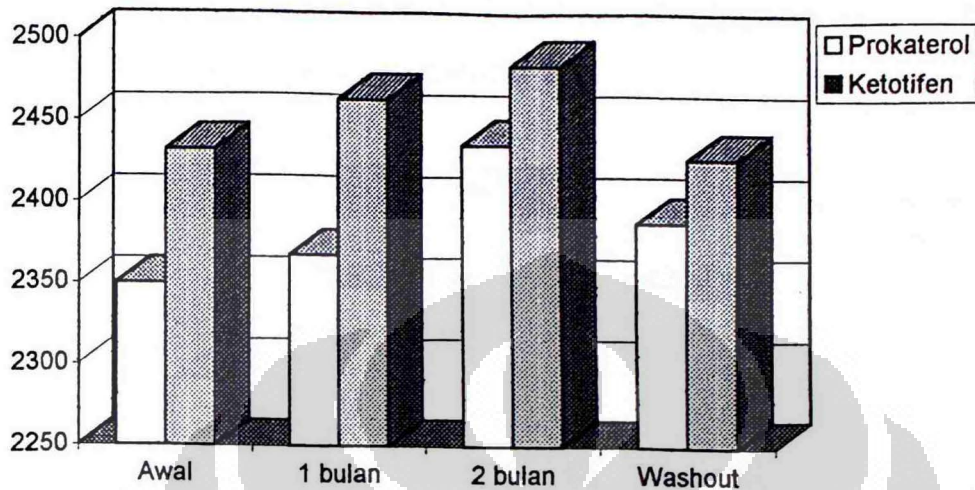
Faal Paru	Prokaterol		Ketotifen		t (2-tail)	p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
<u>KVP (ml)</u>						
awal (A)	2350	553,5	2432	528,4	0,540	NS
pengobatan 1bl (1)	2367	497,7	2463	590,4		
pengobatan 2 bl (2)	2431	496,0	2484	621,9		
washout (W)	2388	504,0	2427	584,5		
Selisih (1-A)	17	131,3	31	208,8	0,514	NS
(2-A)	81	159,2	52	239,7		
(W-2)	- 44	141,7	- 57	159,0		
t-pair (1-tail)					0,416	NS
2-A	2,000	(p<0,05)	1,106	(NS)		
W-2	1,360	(NS)	1,828	(p < 0,05)		
<u>VEP1 (ml)</u>						
awal (A)	1969	511,9	1989	474,9	0,190	NS
pengobatan 1bl (1)	2041	496,2	2043	545,4		
pengobatan 2 bl (2)	2089	485,3	2078	574,0		
washout (W)	2044	500,2	2038	563,1		
Selisih (1-A)	72	154,7	54	285,5	0,440	NS
(2-A)	120	234,9	89	234,1		
(W-2)	- 45	165,6	- 40	168,2		
t-pair (1-tail)					0,075	NS
2-A	2,60	(p<0,01)	1,939	(p < 0,05)		
W-2	1,39	(NS)	1,212	(NS)		
<u>KAEM (L/mnt)</u>						
awal (A)	308	85,9	308	88,6	0,03	NS
pengobatan 1bl (1)	311	82,2	313	90,1		

pengobatan 2 bl (2) washout (W)	339	73,2	336	89,5	0,231 NS 1,611 NS
	320	75,1	323	88,7	
Selisih (1-A)	3	34,0	5	41,6	
(2-A)	31	30,5	28	46,3	
(W-2)	- 19	32,2	- 13	38,2	
t-pair (1-tail)					
2-A	4,54	(p < 0,001)	3,43	(p < 0,005)	
W-2	2,98	(p < 0,005)	1,74	(p < 0,05)	

Perubahan nilai kapasitas vital paksa (KVP)

Nilai KVP sebelum pengobatan pada kelompok prokaterol dan ketotifen tidak berbeda bermakna. Bila dibandingkan nilai KVP sebelum dan sesudah 2 bulan pengobatan dengan prokaterol, terdapat kenaikan dari $2350 \pm 553,5$ ml menjadi 2431 ± 496 ml, kenaikan ini bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Pada kelompok ketotifen nilai KVP meningkat dari $2432 \pm 528,4$ ml menjadi $2484 \pm 621,9$ ml, peningkatan ini tidak bermakna. Bila kenaikan pada kedua kelompok ini dibandingkan maka terdapat perbedaan yang tidak bermakna.

Dua minggu setelah penghentian pengobatan nilai KVP pada kelompok prokaterol menurun dari 2431 ± 496 ml menjadi 2388 ± 504 ml, penurunan ini tidak bermakna. Pada kelompok ketotifen, nilai KVP menurun dari $2484 \pm 621,9$ ml menjadi 2427 ± 585 ml, penurunan ini bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Penurunan pada kedua kelompok ini berbeda tidak bermakna. Lihat tabel 6 dan gambar 8.



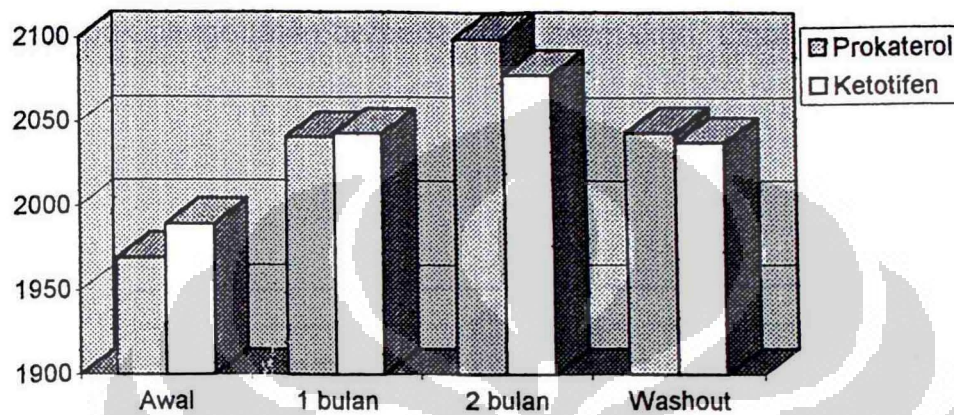
Gambar 8. Kapasitas vital paksa (KVP) sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen

Perubahan nilai volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP1).

Nilai VEP1 sebelum pengobatan pada kelompok prokaterol dan ketotifen tidak berbeda bermakna. Setelah mendapat 2 bulan pengobatan dengan prokaterol, terdapat kenaikan VEP1 dari $1969 \pm 511,9$ ml menjadi $2089 \pm 485,3$ ml, yang bermakna secara statistik ($p < 0,01$). Pada kelompok ketotifen terdapat kenaikan dari $1989 \pm 474,9$ ml menjadi 2078 ± 574 ml, yang juga bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Bila dibandingkan kenaikan nilai VEP1 setelah pemberian prokaterol dan ketotifen, terdapat perbedaan yang tidak bermakna.

Dua minggu setelah penghentian pemberian obat, pada kelompok prokaterol terdapat penurunan nilai VEP1 dari $2089 \pm 485,3$ ml menjadi $2044 \pm 500,2$ ml, penurunan ini tidak bermakna. Pada kelompok ketotifen terdapat penurunan nilai VEP1 dari 2078 ± 574 ml menjadi $2038 \pm 563,1$

ml yang juga tidak bermakna. Bila dibandingkan antara kedua kelompok pengobatan, penurunan setelah 2 minggu penghentian obat berbeda tidak bermakna. Lihat tabel 6 dan gambar 9.



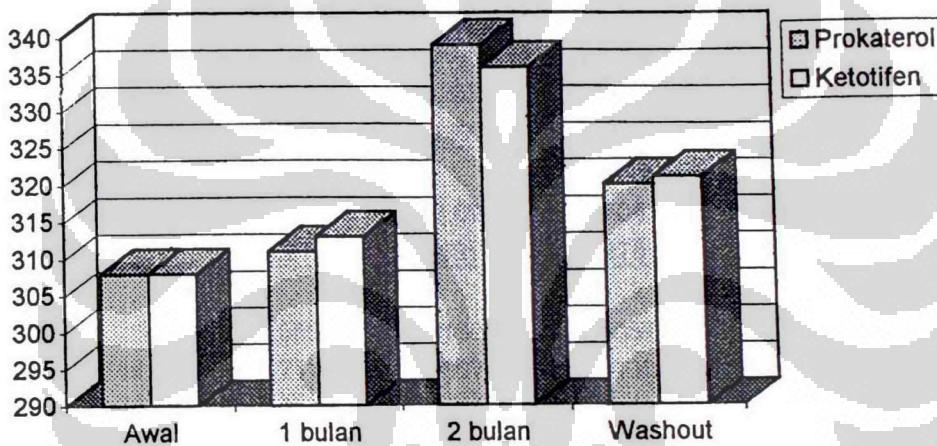
Gambar 9. Volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁) sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen

Perubahan nilai kecepatan arus puncak ekspirasi maksimal (KAEM)

Nilai KAEM sebelum pengobatan pada kelompok prokaterol dan ketotifen tidak berbeda bermakna. Bila dibandingkan nilai KAEM sebelum dan sesudah 2 bulan pengobatan dengan prokaterol, terdapat kenaikan dari $308 \pm 85,9$ l/menit menjadi $339 \pm 73,2$ l/menit, kenaikan ini bermakna secara statistik ($p < 0,001$). Pada pengobatan dengan ketotifen, terdapat kenaikan dari $308 \pm 88,6$ l/menit menjadi $336 \pm 89,5$ l/menit ; kenaikan ini juga bermakna secara statistik ($p < 0,005$). Antara kenaikan setelah pemberian prokaterol dengan ketotifen terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$)

Dua minggu setelah penghentian prokaterol, nilai KAEM turun dari kembali menjadi $339 \pm 73,2$ l/menit menjadi $320 \pm 75,1$ l/menit, penurunan

ini bermakna secara statistik ($p < 0,005$). Setelah penghentian ketotifen 2 minggu, terdapat penurunan nilai KAEM dari $336 \pm 89,5$ l/menit menjadi 323 ± 89 l/menit, penurunan ini juga bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Penurunan nilai KAEM 2 minggu setelah penghentian obat antara kedua kelompok pengobatan berbeda tidak bermakna. Lihat tabel 6 dan gambar 10.



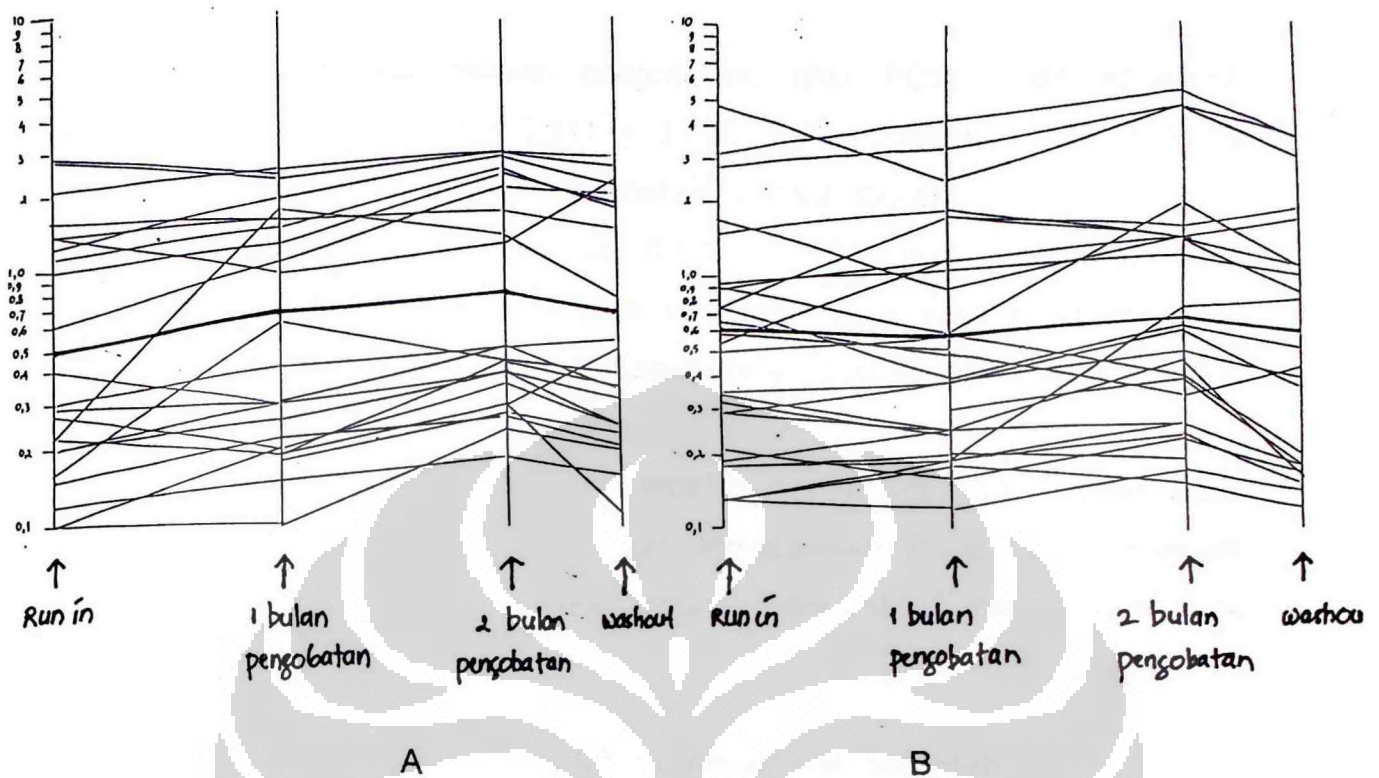
Gambar 10. Kecepatan arus puncak ekspirasi maksimal (KAEM) sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen

Perubahan nilai PC₂₀

Perubahan nilai PC₂₀ sebelum, selama dan sesudah mendapat pengobatan prokaterol dan ketotifen dapat dilihat pada tabel 7 dan gambar 11.

Tabel 7. PC20 sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen (mg/ml metakolin)

PC20 (mg/ml)	Prokaterol		Ketotifen		t (2-tail)	p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
Nilai logaritma						
Awal (A)	-0,2524	0,501	-0,2177	0,4456	0,402	NS
Pengobatan 1 bl (1)	-0,1478	0,426	-0,2083	0,4677		
Pengobatan 2 bl (2)	-0,0910	0,485	-0,1737	0,4395		
Washout (W)	-0,1416	0,501	-0,2088	0,4862		
Selisih nilai logaritma						
1 - A	0,1046	0,3077	-0,0094	0,3585	1,676	< 0.1
2 - A	0,1614	0,235	0,0440	0,3189		
W - 2	-0,0506	0,1897	-0,0351	0,2389		
t-pair (1-tail)						
2 - A	3,502	(p<0,001)	0,704	(NS)		
W - 2	0,217	(NS)	0,178	(NS)		
Nilai antilog						
Awal (A)	0,5592	3,169	0,6057	2,789		
Pengobatan 1 bl (1)	0,7115	2,667	0,6190	2,936		
Pengobatan 2 bl (2)	0,8110	3,055	0,6703	2,7510		
Washout (W)	0,7218	3,169	0,6183	3,0634		



Gambar 11. Nilai PC₂₀ sebelum pengobatan, setelah 1 bulan pengobatan, setelah 2 bulan pengobatan, dan setelah 2 minggu penghentian obat (washout) dengan

A. prokaterol

B. ketotifen

Setelah pengobatan prokaterol selama 2 bulan terdapat peningkatan nilai PC₂₀ dari $0,599 \pm 3,169$ mg/ml metakolin menjadi $0,811 \pm 3,055$ mg/ml yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Sedangkan pada kelompok ketotifen setelah pengobatan 2 bulan terdapat kenaikan dari $0,606 \pm 2,789$ mg/ml menjadi $0,670 \pm 2,751$ mg/ml, yang tidak bermakna. Bila kenaikan PC₂₀ pada kedua kelompok pengobatan ini dibandingkan, ternyata perbedaannya tidak mencapai kemaknaan statistik ($p < 0,1$).

Dua minggu setelah pengobatan, nilai PC20 pada kelompok prokaterol menurun dari $0,811 \pm 3,055$ mg/ml menjadi $0,722 \pm 3,169$ mg/ml, penurunan ini tidak bermakna secara statistik. Pada kelompok ketotifen nilai PC20 menurun dari $0,670 \pm 2,751$ mg/ml menjadi $0,618 \pm 3,063$ mg/ml, penurunan ini juga tidak bermakna secara statistik. Bila penurunan pada kedua kelompok pengobatan dibandingkan, ternyata tidak berbeda bermakna.

Untuk menilai status alergi sebelum dan sesudah pengobatan pada masing-masing kelompok, dilakukan pemeriksaan hitung jumlah eosinofil total dan IgE total sebelum dan sesudah pengobatan (dapat dilihat pada tabel 8 dan 9).

Tabel 8. Jumlah eosinofil total sebelum dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen

Waktu	Prokaterol		Ketotifen		t (2-tail)	p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
Awal	358,9	346,3	415,2	336,9	0,59	NS
Akhir	379,1	354,4	455,8	474,3		
Selisih	20,2	396,2	40,5	385,4	0,187	NS
paired-t (1-tail)	0,26	(NS)	0,54	(NS)		

Tabel 9. Kadar IgE total sebelum dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen

Waktu	Prokaterol		Ketotifen		t (2-tail)	p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
Awal	699,7	785,8	533,1	480,9	0,92	NS
Akhir	447,4	567,9	507,0	473,4		
Selisih	- 252,3	372,8	- 26,1	464,1	1,938	<0,1 (NS)
paired-t (1-tail)	3,45	p=0,001	0,29	(NS)		

Nilai hitung jumlah eosinofil total sebelum pengobatan antara masing-masing kelompok prokaterol dan ketotifen tidak berbeda bermakna. Terdapat peningkatan eosinofil total setelah pengobatan dengan prokaterol maupun ketotifen, tetapi peningkatan dalam masing-masing kelompok maupun antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Nilai IgE total sebelum pengobatan tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok pengobatan. Nilai IgE total pada kelompok prokaterol menurun secara bermakna sesudah pengobatan ($p=0,001$). Sedangkan pada kelompok ketotifen nilai IgE total sesudah pengobatan juga menurun tetapi tidak bermakna. Penurunan IgE total antara kedua kelompok pengobatan berbeda cukup besar, tetapi tidak mencapai kemaknaan statistik ($p<0,1$).

Skor gejala

Skor gejala sebelum dan selama pengobatan serta sesudah penghentian obat pada kelompok prokaterol dan ketotifen dapat dilihat pada tabel 10.

Batuk

Gejala batuk sebelum pengobatan pada kelompok prokaterol dan ketotifen tidak berbeda bermakna. Setelah pengobatan 2 bulan, pada kelompok prokaterol maupun ketotifen terjadi penurunan batuk yang bermakna ($p<0,001$), gejala batuk setelah pengobatan antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Dua minggu setelah penghentian obat, pada kelompok prokaterol gejala batuk masih terus menurun tetapi tidak bermakna, sedangkan pada kelompok ketotifen, terdapat peningkatan lagi tetapi juga tidak bermakna.

Setelah 2 minggu *washout* ini, gejala batuk antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Gangguan Tidur

Gangguan tidur sebelum pengobatan tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok. Setelah 2 bulan pengobatan, terdapat penurunan gangguan tidur yang bermakna ($p < 0,001$) pada kelompok prokaterol maupun pada kelompok ketotifen. Gangguan tidur setelah pengobatan antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Dua minggu setelah penghentian obat terdapat penurunan yang tidak bermakna pada kelompok prokaterol dan peningkatan yang tidak bermakna pada kelompok ketotifen, tetapi gangguan tidur setelah *washout* tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok.

Mengi

Gejala mengi sebelum pengobatan pada kelompok prokaterol dan ketotifen tidak berbeda bermakna. Setelah pengobatan 2 bulan pada kelompok prokaterol maupun ketotifen terjadi penurunan gejala mengi yang bermakna ($p < 0,001$), tetapi gejala mengi setelah pengobatan antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Dua minggu setelah penghentian obat, pada kelompok prokaterol masih terjadi penurunan gejala mengi tetapi tidak bermakna, sedangkan pada kelompok ketotifen terdapat peningkatan lagi, tetapi juga tidak bermakna. Setelah dua minggu *washout* obat gejala mengi antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Gangguan Aktivitas

Gangguan aktivitas sebelum pengobatan tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok. Setelah 2 bulan pengobatan terdapat penurunan gangguan aktivitas yang bermakna ($p < 0,001$) pada kelompok prokaterol maupun kelompok ketotifen, tetapi gangguan aktivitas setelah pengobatan antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Dua minggu setelah penghentian obat terdapat peningkatan yang tidak bermakna pada kelompok prokaterol dan penurunan yang tidak bermakna pada kelompok ketotifen, tetapi gangguan aktivitas setelah washout tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok.

Pilek

Gejala pilek sebelum pengobatan tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok. Setelah 2 bulan pengobatan terdapat penurunan gejala pilek yang bermakna ($p < 0,001$) pada kelompok prokaterol maupun pada kelompok ketotifen, tetapi gejala pilek setelah pengobatan antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Dua minggu setelah penghentian obat terdapat peningkatan yang tidak bermakna pada kelompok prokaterol maupun pada kelompok ketotifen, dan gejala pilek setelah washout tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok.

Tabel 10. Skor gejala sebelum, selama dan sesudah pemberian obat

Selisih Skor Gejala	Prokaterol	Ketotifen	MW (2-tail)	P
Batuk awal (A)	20,50	15,54	1,7465	NS
1 bulan (1)	8,12	5,48		
2 bulan (2)	7,04	4,38	0,8934	NS
washout (W)	6,31	6,15	0,0630	NS
Wilcoxon (1-tail) A vs 2	Z = 4,43 (p<0,001)	Z = 4,20 (p<0,001)		
2 vs W	1,57 (NS)	0,7142 (NS)		
Gangguan tidur awal (A)	14,27	10,65	1,4880	NS
1 bulan (1)	5,63	4,06		
2 bulan(2)	4,52	3,08	0,5650	NS
washout (W)	3,92	4,31	0,0861	NS
Wilcoxon (1-tail) A vs 2	Z = 4,13 (p<0,001)	Z = 3,97 (p<0,001)		
2 vs W	1,53 (NS)	1,05 (NS)		
Gangguan aktivitas Awal	6,92	9,23	1,1642	NS
1 bulan	2,50	3,31		
2 bulan	2,48	2,67	0,1062	NS
washout (W)	2,92	2,54	0,2424	NS
Wilcoxon (1-tail) A vs 2	Z = 3,50 (p<0,001)	Z = 3,83 (p<0,001)		
2 vs W	0,3554 (NS)	0,2795 (NS)		
Mengi awal	17,77	14,85	1,2934	NS
1 bulan	7,15	5,65		
2 bulan	6,56	5,19	0,7001	NS
washout (W)	5,08	6,04	0,5586	NS
Wilcoxon (1-tail) A vs 2	Z = 4,06 (p<0,001)	Z = 3,94 (p<0,001)		
2 vs W	0,3554 (NS)	1,493 (NS)		
Pilek awal	19,46	14,77	1,6880	NS
1 bulan	7,75	5,58		
2 bulan	5,19	5,77	0,1840	NS
washout (W)	5,65	6,42	0,3944	NS
Wilcoxon (1-tail) A vs 2	Z = 4,46 (p<0,001)	Z = 3,85 (p<0,001)		
2 vs W	0,5600 (NS)	0,9231 (NS)		

Perubahan kecepatan arus puncak ekspirasi maksimal (KAEM) dari catatan harian penderita

Perubahan KAEM dari catatan harian penderita yang diukur setiap hari pada pagi dan sore hari dapat dilihat pada tabel 11, Gambar 12 dan gambar 13.

KAEM pagi hari

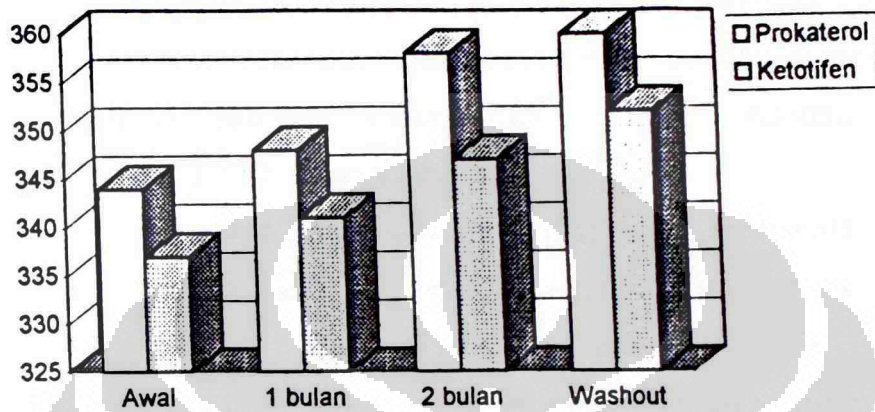
KAEM pagi hari sebelum pengobatan tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok pengobatan. Setelah 2 bulan mendapat pengobatan selama 2 bulan didapatkan kenaikan KAEM yang bermakna secara statistik pada kelompok prokaterol ($p < 0,025$), sedangkan pada kelompok ketotifen didapat kenaikan yang tidak bermakna. Peningkatan KAEM pagi antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Dua minggu setelah penghentian obat, baik pada kelompok prokaterol maupun ketotifen terdapat kenaikan yang tidak bermakna.

KAEM sore hari

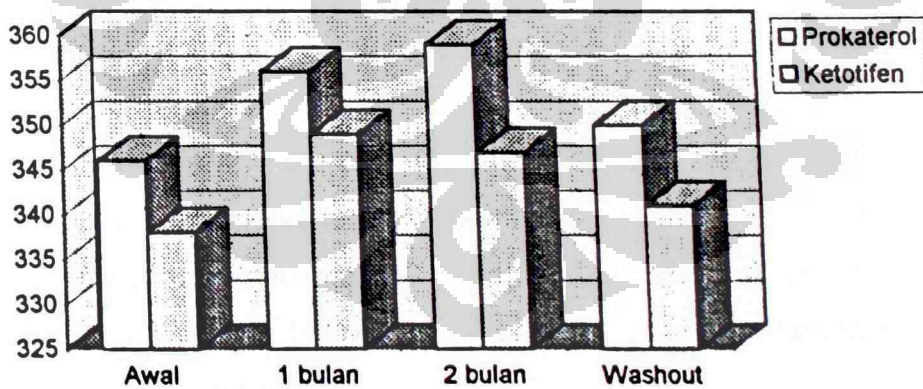
KAEM sore hari sebelum pengobatan tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok pengobatan. Setelah 2 bulan pengobatan didapatkan kenaikan yang bermakna secara statistik pada kelompok prokaterol ($p < 0,05$), sedangkan pada kelompok ketotifen terdapat kenaikan yang tidak bermakna. Peningkatan KAEM sore antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Dua minggu setelah obat dihentikan terdapat penurunan yang tidak bermakna pada kelompok prokaterol maupun pada kelompok ketotifen.

Tabel 11. KAEM sebelum, selama dan sesudah penghentian obat dari kartu catatan penderita

KAEM (l/menit)	Prokaterol		Ketotifen		t (2-tail)	p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
Pagi						
awal (A)	344	84,7	337	87,9	0,270	NS
pengobatan 1bl (1)	348	88,8	341	89,1		
pengobatan 2bl (2)	358	72,1	347	104,6		
washout (W)	360	85,4	352	95,4		
Selisih (1-A)	4,6	34,7	4,0	31,1	0,439	NS
(2-A)	14,7	36,5	9,5	47,4		
(W-2)	1,8	39,0	5,0	56,9		
paired-t (1-tail)					1,440	NS
2-A	2,180	(p<0,025)	1,020	(NS)		
W-2	0,280	(NS)	0,540	(NS)		
Sore						
awal (A)	346,5	84,7	338,5	86,5	0,760	NS
pengobatan 1bl (1)	356,1	82,7	349,3	84,7		
pengobatan 2bl (2)	359,1	74,3	347,1	106,0		
washout (W)	350,9	87,4	341,0	108,4		
Selisih (1-A)	9,6	37,9	10,8	34,3	0,309	NS
(2-A)	12,6	36,7	8,6	53,4		
(W-2)	-8,3	39,1	-6,1	90,7		
paired-t (1-tail)					0,112	NS
2-A	1,810	(p<0,05)	1,540	(NS)		
W-2	0,630	(NS)	0,870	(NS)		



Gambar 12. KAEM pagi hari sebelum, selama dan setelah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen



Gambar 13. KAEM sore hari sebelum, selama dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen

Perubahan penggunaan bronkodilator Inhaler sebelum, selama, sesudah pengobatan.

Penggunaan bronkodilator inhaler setiap penderita dihitung dari jumlah semprotan rata-rata perhari pada setiap periode. Penggunaan $\beta 2$ - agonis inhaler sebelum, selama dan sesudah 2 minggu pengobatan dihentikan dapat dilihat pada tabel 12.

Penggunaan bronkodilator inhaler sebelum pengobatan lebih tinggi secara bermakna pada kelompok prokaterol dibanding pada kelompok ketotifen ($p < 0,02$). Pada kelompok prokaterol bila dibandingkan penggunaan $\beta 2$ -agonis inhaler sebelum pengobatan dengan setelah 2 bulan pengobatan, terdapat penurunan yang bermakna, yakni dari $2,7 \pm 1,6$ semprot perhari menjadi $0,8 \pm 0,8$ semprot perhari ($p < 0,001$), sedangkan pada kelompok ketotifen terdapat penurunan yang juga bermakna, dari $1,7 \pm 1,3$ semprot perhari menjadi $1,0 \pm 1,0$ semprot perhari ($p < 0,025$). Bila penurunan penggunaan bronkodilator inhaler pada kedua kelompok ini dibandingkan, terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,025$).

Dua minggu setelah pengobatan dihentikan, pada kelompok prokaterol terdapat peningkatan yang tidak bermakna dalam penggunaan bronkodilator dari rata-rata 0,8 menjadi rata-rata 0,9 semprot perhari, sedangkan pada kelompok ketotifen terjadi penurunan yang tidak bermakna dari rata-rata 1,0 menjadi 0,9 semprot perhari. Bila kedua kelompok tersebut dibandingkan maka perubahan tersebut tidak berbeda bermakna. Lihat tabel 12.

Tabel 12. Penggunaan inhalasi bronkodilator sebelum selama dan sesudah pengobatan (Rata-rata semprot perhari)

Penggunaan Bronkodilator inhaler	Prokaterol		Ketotifen		t (2-tail)	P
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
awal (A)	2,7	1,6	1,7	1,3	2,473	p<0,02
pengobatan 1bl (1)	2,0	1,4	1,3	1,1		
pengobatan 2bl (2)	0,8	0,8	1,0	1,0		
washout (W)	0,9	0,9	0,9	1,0		
Selisih (1-A)	0,7	1,2	0,4	1,4	2,405	p <0,025
(2-A)	-1,8	1,9	-0,7	1,7		
(W-2)	0,1	1,0	-0,1	1,5		
t-pair (1-tail)					0,458	NS
2-A	5,099	p<0,001	2,10	p<0,025		
W-2	0,5	NS	0,3	NS		

BAB V

PEMBAHASAN

Data awal penderita

Subyek yang diteliti berjumlah 52 orang, terdiri dari 19 laki-laki (36,5%) dan 33 perempuan (63,5%). Komposisi ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa pada asma, penderita dewasa muda lebih sering dijumpai pada perempuan daripada laki-laki (5). Data awal penderita, yakni jenis kelamin, umur, lama sakit, tinggi badan dan berat badan, pada kedua kelompok pengobatan tidak berbeda bermakna. Dengan demikian kedua kelompok ini dapat dibandingkan.

Pada periode *run in*, uji reversibilitas pada semua penderita menunjukkan bahwa VEP₁ lebih besar atau sama dengan 20% setelah pemberian bronkodilator. Hal ini menunjukkan bahwa subyek yang diteliti adalah penderita asma, sehingga pengobatan yang menurunkan hipereaktivitas bronkus dapat dinilai.

Uji Provokasi Bronkus

Pada periode *run in* dilakukan uji provokasi bronkus sebanyak 2 kali pada masing-masing subyek, baik kelompok prokaterol maupun ketotifen. Hasilnya dikatakan reproduibel bila antara satu provokasi dengan provokasi berikutnya, paling banyak berbeda satu konsentrasi zat provokasi (36). Semua penderita menunjukkan reproduibilitas dan secara statistik nilai PC₂₀ kedua uji provokasi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini berarti bahwa penderita berada dalam kondisi penyakit

yang stabil, yaitu tidak dalam keadaan eksaserbasi, dengan keparahan yang tidak berbeda antara kedua kelompok.

Pada penelitian ini terdapat kenaikan nilai PC₂₀ yang bermakna secara statistik setelah pengobatan 2 bulan dengan prokaterol, sedangkan pada kelompok ketotifen juga terdapat kenaikan PC₂₀ tetapi tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa kedua obat ini dapat menekan hipereaktivitas bronkus, tetapi prokaterol dapat mengurangi HBr lebih baik dari ketotifen. *Washout* dari prokaterol selama 2 minggu meningkatkan kembali HBr dengan perlahan, sedangkan *washout* dari ketotifen meningkatkan kembali HBr ke nilai semula. Hal ini menunjukkan bahwa perbaikan HBr oleh prokaterol yang lebih tinggi ternyata bertahan lebih lama dibandingkan perbaikan HBr yang kecil oleh ketotifen.

Khisida dkk dari penelitiannya menyimpulkan bahwa prokaterol inhalasi dapat meningkatkan PC₂₀ secara bermakna dari $132,9 \pm 127,7$ $\mu\text{g/ml}$ metakolin menjadi $762,4 \pm 1205,7$ $\mu\text{g/ml}$ metakolin setelah 5 bulan pengobatan (40). Ito dkk mendapatkan bahwa prokaterol mengurangi resistensi jalan napas secara bermakna dari $5,6 \pm 0,5$ cm H₂O//det menjadi $0,9 \pm 0,4$ cm H₂O//det setelah pengobatan 4 minggu (38). Mangunnegoro dkk mendapatkan bahwa pemakaian ketotifen dapat memperbaiki hipereaktivitas bronkus atau PC₂₀ meningkat dari 1,24 mg/ml metakolin menjadi 2,16 mg/ml setelah pengobatan 8 minggu dan hal tersebut dapat dinilai secara objektif dengan pemeriksaan uji provokasi bronkus (43). Dorrow dkk, membandingkan pemakaian ketotifen 2 x 1 mg sehari dengan plasebo selama 6 minggu terhadap 16 orang penderita

asma atopi secara tersamar ganda, dan mendapatkan bahwa ketotifen dapat menurunkan derajat hipereaktivitas bronkus atau PC₂₀ meningkat dari 104,6 µg/ml histamin menjadi 128,2 µg/ml (9).

De Candussio dkk membandingkan prokaterol dan salbutamol tablet terhadap hipereaktivitas bronkus dan mendapatkan bahwa prokaterol lebih baik dari salbutamol dengan perbedaan yang bermakna secara statistik (44). Penelitian di RSUP Persahabatan menunjukkan bahwa ketotifen dapat menurunkan HBr setelah 8 minggu pengobatan dengan ketotifen. Syaifuddin (36) menemukan peningkatan PC₂₀ dari $0,75 \pm 0,56$ mg/ml Histamin menjadi $3,86 \pm 4,06$ mg/ml, sedangkan Ikhsan (37) dari $0,33 \pm 0,37$ mg/ml metakolin menjadi $0,73 \pm 1,57$ mg/ml.

Pada pengukuran hitung eosinofil total sebelum dan sesudah pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen, ternyata terjadi peningkatan meskipun tidak berbeda bermakna. Efek prokaterol dan ketotifen terhadap kadar eosinofil total belum pernah diteliti sebelumnya. Pemberian kortikosteroid yang jelas memperbaiki HBr dapat menurunkan maupun meningkatkan kadar eosinofil total (14).

Pada pengukuran IgE total sebelum dan sesudah pengobatan, penurunan oleh prokaterol jauh lebih besar dibandingkan oleh ketotifen. Hal ini menunjukkan bahwa potensi prokaterol untuk mengurangi reaksi alergi pada penderita asma lebih kuat dibanding ketotifen.

Uji Faal Paru

Setelah pengobatan terdapat perubahan nilai faal paru pada kelompok prokaterol maupun ketotifen. Pada kelompok prokaterol terdapat kenaikan yang bermakna dalam nilai-nilai KVP, VEP₁ dan KAEM setelah pengobatan selama 2 bulan. Pada kelompok ketotifen terdapat kenaikan yang bermakna dalam nilai-nilai VEP₁ dan KAEM, sedangkan kenaikan

KVP tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa baik prokaterol maupun ketotifen dapat memperbaiki faal paru. Prokaterol tampaknya lebih baik dalam memperbaiki obstruksi saluran napas dibanding ketotifen, walaupun tidak ada perbedaan bermakna antara kenaikan setelah pemberian prokaterol dengan ketotifen. Perbaikan faal paru oleh prokaterol yang lebih tinggi dibanding oleh ketotifen mungkin disebabkan karena prokaterol merupakan bronkodilator sedangkan ketotifen tidak mempunyai efek bronkodilatasi.

Hasil yang sama didapat oleh Ito dkk bahwa prokaterol dapat menaikkan KVP dan VEP₁ secara bermakna (38). Tukiainen dkk juga menunjukkan bahwa prokaterol pada 23 orang asma menimbulkan peningkatan KAEM yang bermakna (39). Nakazawa dkk meneliti 4 orang penderita asma tipe cepat dan 2 orang penderita asma tipe lambat dan menemukan bahwa prokaterol 10 µgr yang diberikan secara oral, menimbulkan perbaikan secara klinik dan kenaikan VEP₁ 15,6 - 28,7% (21). Prokaterol dapat menghambat reaksi asma tipe lambat seperti yang dilaporkan oleh Kishida dkk yang menemukan bahwa efek antialergi prokaterol lebih kuat dibanding β₂-agonis yang sudah ada. Penelitian Kishida dkk dilakukan pada 13 penderita asma yang tidak terkontrol, yang diberi prokaterol oral selama 5 bulan dengan dosis 50µgr/hari dan didapatkan peningkatan KAEM yang bermakna dan penurunan PC₂₀ yang juga bermakna (40). Siegel dkk mendapatkan bahwa pemberian prokaterol selama 2 minggu dengan dosis 2 x 10µg meningkatkan KVP, VEP dan KAEM lebih tinggi dibanding dengan dosis 2 x 5µg, walaupun timbul efek samping namun masih dapat ditolerir oleh penderita (41). Baugman dkk meneliti 10 orang asma yang diberi prokaterol 10µgr tablet dan placebo secara *crossover* dan didapatkan nilai faal paru meningkat secara

bermakna pada mereka yang mendapat prokaterol dibanding placebo, selain itu secara klinis gejala batuk dan mengi menurun secara bermakna dibanding placebo (42).

Medici dkk meneliti 255 orang penderita asma bronkial ekstrinsik secara tersamar ganda dengan memberikan ketotifen lepas lambat dan plasebo selama 12 minggu dan didapatkan hasil bahwa ketotifen 2 minggu sekali sehari lebih efektif mengurangi serangan asma dibanding plasebo (8). Mangunegoro dkk meneliti 15 penderita asma bronkial ekstrinsik yang diberi ketotifen 2 x 1 mg selama 4 bulan dan didapatkan hasil bahwa ketotifen dapat meningkatkan faal paru walaupun tidak bermakna tetapi skor gejala menurun secara bermakna (43).

Nilai KAEM pagi dan sore hari pada kelompok prokaterol mengalami perubahan yang bermakna secara statistik setelah pengobatan selama 2 bulan, sedangkan pada kelompok ketotifen terjadi perubahan juga tetapi tidak bermakna. Bila dibandingkan kedua kelompok pengobatan tidak berbeda bermakna.

Gejala Klinik

Pemakaian prokaterol dan ketotifen juga memberikan perbaikan subjektif yang diukur dari membaiknya skor gejala dan berkurangnya pemakaian bronkodilator. Semua gejala, yakni batuk gangguan tidur, gangguan aktivitas, mengi, dan pilek, membaik secara bermakna selama pengobatan dengan prokaterol maupun ketotifen dengan derajat perbaikan yang kurang lebih sama. Pada 2 minggu *washout* perbaikan ini pada umumnya masih berlangsung terus pada kelompok prokaterol, tetapi ada kecenderungan untuk memburuk kembali pada kelompok ketotifen meskipun perubahannya tidak bermakna. Penggunaan inhalasi bronkodilator menurun secara bermakna baik pada kelompok prokaterol

maupun pada kelompok ketotifen tetapi pada kelompok prokaterol penurunannya lebih banyak dibanding pada kelompok ketotifen setelah pengobatan selama 2 bulan. Hal ini menunjukkan bahwa kedua obat ini memperbaiki HBr, dengan prokaterol lebih baik dibanding ketotifen, sesuai dengan perbaikan pada PC20.

Pada penelitian Syaifuddin dkk (36) serta Ikhsan dkk (37) juga didapatkan penurunan skor gejala dan penurunan pemakaian bronkodilator setelah pemberian kortikosteroid dan ketotifen selama 8 minggu.

Efek samping

Pada penelitian ini, selama uji reversibilitas dan uji provokasi bronkus tidak ditemukan efek samping yang berarti. Demikian juga pada penelitian-penelitian terdahulu tentang hipereaktivitas bronkus di RSUP Persahabatan (36,37).

Pada kelompok prokaterol timbul efek gemetar pada 3 orang (11,5%) dan berdebar pada 2 orang (7,7%) pada awal pengobatan. Kemudian efek tersebut hilang meskipun obat diteruskan. Pada kelompok ketotifen terdapat efek mengantuk pada 6 orang (23,1%). Pada penelitian Ikhsan (37), 1 orang mengalami rasa mengantuk dari 20 orang yang diteliti. Syaifuddin mendapatkan 3 orang mengalami rasa mengantuk (36). Hal ini juga didapat oleh Jusuf dkk, yang meneliti prokaterol 5 µg dan 10 µg, serta orsiprenalin 20 µg, mendapatkan 1 orang mengalami palpitasi dan 2 orang tremor pada kelompok prokaterol 10 µg (33). Wagatsuma menjumpai tremor pada 3 penderita, serta palpitasi dan sakit kepala pada 1 orang dari 25 orang yang diteliti, yang timbul setelah 6 hari pengobatan (45).

BAB VI

RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN

Ringkasan

Telah dilakukan penelitian untuk membandingkan efek antiinflamasi prokaterol dan ketotifen pada 52 penderita asma alergi yang berobat ke Rumah Sakit Persahabatan.

Penelitian ini berupa uji klinik acak tersamar ganda, yaitu masing-masing penderita mendapat prokaterol atau ketotifen secara acak dan tersamar ganda. Penderita berusia rata-rata 25 tahun dan terbanyak antara 17 - 33 tahun. Jumlah penderita laki-laki sebanyak 19 orang dan penderita perempuan sebanyak 33 orang. Pada penelitian ini dipakai prokaterol dalam bentuk tablet, yang diberikan 2 x 50 µg sehari selama 8 minggu pengobatan. Ketotifen diberikan 2 x 1 mg perhari secara oral selama 8 minggu pengobatan.

Didapatkan penurunan HBr yang bermakna secara statistik ($p < 0,001$) pada kelompok prokaterol setelah pengobatan selama 2 bulan, sedangkan pada kelompok ketotifen didapatkan penurunan HBr yang tidak bermakna. Bila dibandingkan penurunan HBr pada kedua kelompok pengobatan, perbedaannya tidak mencapai kemaknaan statistik ($p < 0,1$). Setelah 2 minggu *washout*, masih terdapat perbaikan HBr pada kelompok prokaterol, sedangkan pada kelompok ketotifen nilai HBr telah kembali ke nilai awal. Pada pengukuran eosinofil total sebelum dan sesudah

pengobatan dengan prokaterol dan ketotifen, terdapat peningkatan yang tidak bermakna pada kedua kelompok. Prokaterol dapat menurunkan kadar IgE total secara bermakna setelah pengobatan selama 2 bulan, sedangkan ketotifen tidak.

Nilai faal paru, yakni KVP, VEP₁ dan KAEM, meningkat lebih tinggi pada kelompok prokaterol setelah 2 bulan pengobatan dibandingkan pada kelompok ketotifen, walaupun setelah 2 minggu penghentian obat terdapat penurunan kembali nilai-nilai faal paru tersebut pada kedua kelompok pengobatan.

Gejala klinik berupa batuk, gangguan tidur, gangguan aktivitas, mengi dan pilek menurun secara bermakna pada kelompok prokaterol maupun ketotifen. Juga pemakaian bronkodilator inhaler menurun secara bermakna pada kedua kelompok prokaterol dan ketotifen tetapi pada kelompok prokaterol terdapat penurunan yang lebih besar dibanding pada kelompok ketotifen.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pada penderita asma alergi :

1. Pemberian prokaterol dengan dosis 2 x 50 µg selama 2 bulan dapat mengurangi inflamasi bronkus, yang ditunjukkan dengan penurunan hipereaktivitas bronkus dan IgE total, serta perbaikan gejala klinik secara lebih bermakna dibanding dengan ketotifen dosis 2 x 2 mg.
2. Perbaikan HBr oleh prokaterol selain lebih tinggi juga masih bertahan setelah obat dihentikan, sedangkan perbaikan HBr oleh ketotifen

sangat kecil dan cenderung kembali ke nilai awal setelah obat dihentikan.

3. Prokaterol mempunyai efek antialergi yang berbeda dari ketotifen; hal ini ditunjukkan dari kemampuan prokaterol untuk menurunkan kadar IgE secara bermakna, sedangkan ketotifen tidak.
4. Pada kelompok prokaterol maupun ketotifen terjadi perbaikan gejala klinik yang bermakna selama pengobatan, tetapi setelah 2 minggu obat dihentikan, perbaikan ini pada umumnya masih berlangsung terus pada kelompok prokaterol tapi ada kecenderungan untuk memburuk kembali pada kelompok ketotifen meskipun perbedaannya tidak bermakna.
5. Pemberian prokaterol dapat mengurangi penggunaan bronkodilator inhaler lebih banyak dibanding ketotifen.
6. Terdapat perbaikan faal paru oleh prokaterol yang lebih tinggi dibanding ketotifen, mungkin hal ini disebabkan karena prokaterol adalah bronkodilator sedangkan ketotifen bukan.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui berapa lama pemakaian prokaterol dan ketotifen dapat memberikan efek yang menetap.
2. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh prokaterol dibanding kortikosteroid sebagai obat profilaksis pada asma bronkial.

Daftar pustaka

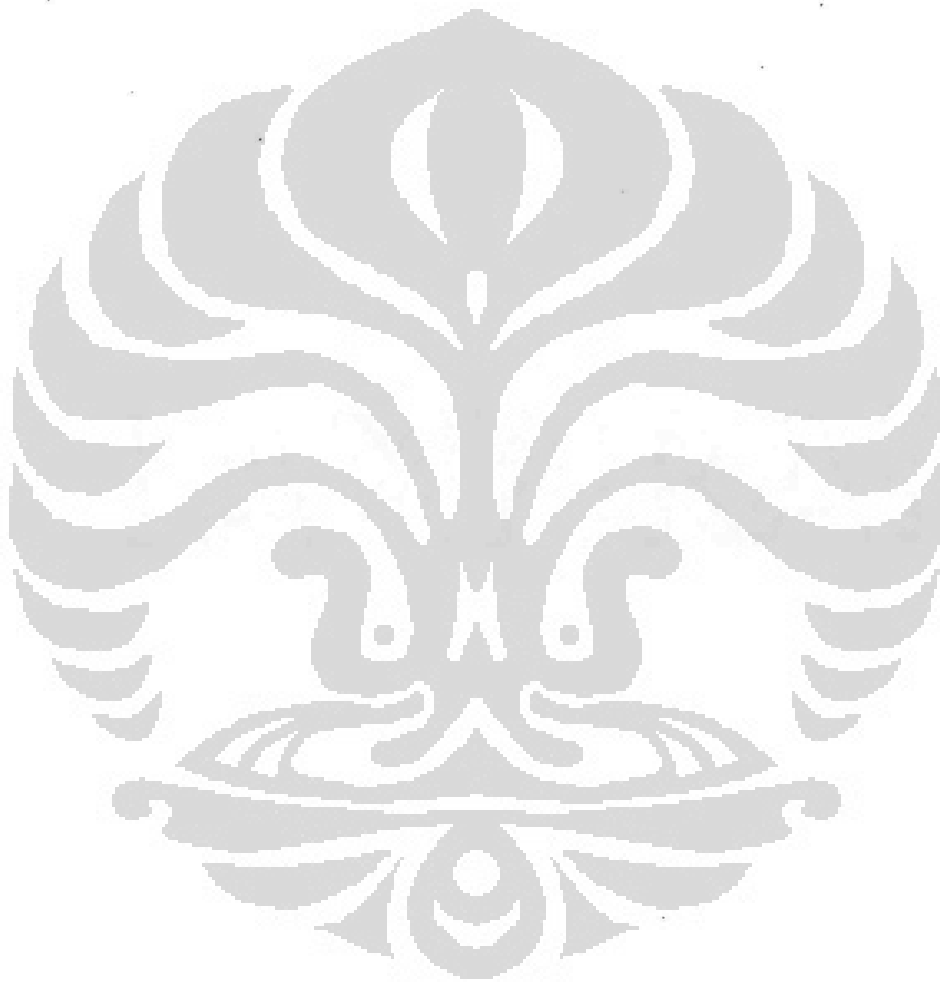
1. Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. *J Asthma* 1989 ; 321 : 1517-27
2. Reed CE. Basic mechanism of asthma. *Chest* 1988 ; 94 : 175-7
3. Moss RB. Allergic etiology and immunology of asthma. *Annals of Allergy* 1989 ; 63 : 566-77
4. Gleich GJ. The eosinophil and bronchial asthma: current understanding. *J Allergen Clin Immunol* 1990 ; 85 : 422-36
5. International report on asthma : International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir* 1992 ; 5 : 605-30
6. Egashira Y, Kihara N. Drug tolerance of asthmatic under longterm treatment with procaterol. *J.Pharmacol Exp Ther* 1978 ; 6 : 75-87
7. Yagura T, Yamamura Y. A new beta-adrenoceptor stimulant, OPC 2009 (Procaterol) : Its bronchodilator potency and characteristics in asthmatic patients. *Gendai Irjo* 1979 ; 10 : 45-54
8. Medici TC, Radielovic P, Morley J. Ketotifen in prophylaxis of extrinsic bronchial asthma. *Chest* 1989 ; 1252-7
9. Dorrow P, Schiess W. Influence of ketotifen on the airway responsiveness in asthmatic. *J Asthma* 1984 ; 21 : 81-8
10. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI / WHO Workshop report. Publication number 95-3659. Januari 1996 : 1-176
11. Hogg JC. Airway pathology in asthma. In : Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, eds. *Basic mechanism and clinical management* ; 2nd ed. London : Academic Press, 1992 ; 33-8
12. Barnes PT, Rodger IW, Thomson NC. Pathogenesis of asthma: In : *basic mechanism and clinical management*. 2nd ed. London : Academic Press, 1992 ; 391-413

13. Sibbald B. Genetics. In: PJ Barnes ed. Basic mechanism and clinical management of asthma. London : Little Brown Company. 1992 : 21-31
14. Frew AJ, Kay AB. Eosinophil and T-Lymphocyte in late phase of allergic reaction. J Allergy Clin Immunol 1990 ; 85 : 533-9
15. Key AB. Asthma and inflammation. J Allergy Clin Immunol 1991 ; 87 : 980-910
16. Evans R, Gergen PJ. Etiology and pathogenetic factors in allergy and asthma. In : Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, eds. Allergy, asthma and immunology from infancy to adulthood. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders, 1996 ; 79-124
17. Shenfield GM, ed. Brogden RN, Ward A. Pharmacology of bronchodilators. In : Cochrane GM, ed. Bronchodilator therapy. London: Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, 1984 : 17-46
18. Paterson JW, Lulich KM, Goldie RG. An overview of the current status of the drug therapy of asthma. In : O'Donnell's, ed. Directions for new antiasthma drugs. Boston : Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd 1988 : 1-15
19. Yasuda BY, Fujisawa N, Morita S, Kohri H. Metabolic rate of a new β 2-adrenergic stimulant procaterol. Arzneim Forsch 1979 ; 29 : 261-5
20. Shimuzu T. The metabolism of a bronchodilator procaterol HCL in the rat in vivo and vitro. Xenobiotica 1978 ; 8 : 349-58
21. Nakazawa T, Kanatami K, Kobayashi S. Effect of procaterol on late asthmatic responses. Clin Med 1989 ; 21 : 29-35
22. Tomita Y. Effect of procaterol on histamin release from leucocytes and cyclic nucleotides concentration in leukocytes. Gendai Iryo 1980 ; 12 : 1-22
23. Likura Y. Role of chemical mediators after antigen and exercise challenge in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1988 ; 81 : 1050-5

24. Ohuchi K. Mechanism of anti-anaphylactic action of β -agonists in allergic inflammation of air pouch type in rats. *Int Archs Allergy Appl Immun* 1987 ; 82 : 26-32
25. Fujimura M. Inhibitory effect of inhaled procaterol on anaphylactic bronchoconstriction and tromboxane A₂ production in guinea pigs. *Clin Exper allergy* 1991 ; 21 : 189-94
26. Tokuyama K. Effect of procaterol on β_2 -adrenoceptor agonist on skin whealing response caused by inflammatory mediators in asthmatic children. *Annals Allergy asthma Immunol* 1995 ; 75 : 1-3
27. Tokuyama K, Arakawa H, Mochizuki H. Ability of inhaled procaterol, a β_2 -adrenoceptor agonist, to attenuate licosanoid - induced airflow obstruction and airway microvascular leakage. *Clin Exper Allergy* 1995 ; 25 : 371-8
28. Okayama Y, Church MK. Comparison of the modulatory effect of ketotifen, sodium cromoglycate, procaterol and salbutamol in human skin, lung and tonsil mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1992 ; 97 : 216-25
29. Kimura K. Protective effect of daily beta stimulants administration on virus-induced airway hyperresponsiveness in dogs. Abstract on 1990 World Conference on Lung Health ALA/ATS/IUATLD
30. Shida T, Yui Y. A comparative clinical study of procaterol and disodium cromoglycate in adult bronchial asthma. *Respiration* 1984 ; 6 : 826-33
31. Ito K. Protective effect of procaterol on asthmatic reaction to antigen challenge. *J New Remedies Clinics* 1988 ; 6 : 29-35
32. Brodde OE. Agonist-induced desensitization of β -adrenoceptor function in humans (subtype-selective reduction in β_1 -or β_2 -adrenoceptor - mediated physiological effects by xamoterol or procaterol). *Circulation* 1990 ; 81 : 914-21

33. Yusuf A, Irwadi R, Sukamto NW. Pengalaman penggunaan procaterol pada penderita asma bronkial di Rumah Sakit Persahabatan. Dalam : Kumpulan Makalah Pertemuan Ilmiah tentang Penggunaan Obat Agonis Beta 2 Baru pada asma bronkial. Jakarta 1982 : 35-45
34. Chapman KR. Clinical poisoning of β -agonist, especially inhaled agonist. In : Bronchodilator revisited Conference of the 15th Anniversary of Meptin, Tokyo 1995 : 11-12 (abstract)
35. Greenwood C. The pharmacology of ketotifen. Chest 1982 ; 1 : S45-8
36. Syafiuddin T. Efek ketotifen dan budesonid terhadap hipereaktivitas bronkus pada penderita asma. Tesis akhir di Bagian Pulmonologi FKUI, Jakarta 1991
37. Ikhsan M. Efek beklometason dipropionat dan ketotifen terhadap hipereaktivitas bronkus pada penderita asma. Tesis akhir di Bagian Pulmonologi FKUI, Jakarta 1993
38. Ito K, Shida T, Hamada A. Anti asthmatic action of consecutive administration of procaterol (OPC-2009) tablets. Diagnosis and treatment 1979 ; 67 : 376-88
39. Tukiainen HJ, Torkko M. Comparison between oral procaterol and salbutamol in patients with bronchial asthma. Curr Med Res Opin 1988 ; 11 : 236-41
40. Kishida M. Bronchial hyperresponsiveness changes after 5 months of regular procaterol inhalation therapy in asthmatic children. J of Asthma 1993 ; 30 : 37-43.55
41. Siegel SC, Katz RM, Rachelsky GS. A placebo controlled trial of procaterol : A new long acting oral beta2-agonist in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1985 ; 75 : 690-705
42. Baugman RP, Loudan RG. The utility of a long-acting sympathomimetic agent, procaterol , for nocturnal asthma. Chest 1988 ; 93 : 285-8
43. Mangunegoro H. Ketotifen efficacy in the treatment of bronchial asthma. Ketotifen clinical trials in Indonesia 1984 : 23-31

44. De Candussio G, Franchi D, Manini G. Duration of oral procaterol protection from metacholine - induced bronchial obstruction. *Int J Clin Pharma Res* ; 6 : 403-7
45. Wagatsuma Y, Togashi K, Umezu A. Therapeutic effect procaterol by dose frequency in a repetitive dose study. *J Pharmacol Exp Ther* 1980 ; 8 : 38-48.





LAMPIRAN

KELOMPOK PROKATEROL

No	Umur	Sexs	Alergi	TB	BB	T	N	Lama sakit (Tahun)	Eos		IgE		Uji Kulit	Faal Paru					Uji Provokasi					Efek samping
									Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
1	28	P	Rhinitis	146	47	110/80	82	17 tahun	176	263	360	324	(+)	KVP:1740	1880	1820	1850	1840	2	2,9	2,5	2,6	1,8	Tremor
						110/80	82							VEP1:1350	1510	1610	1640	1540						
						120/70	84							KAEM:222	266	253	293	242						
						110/80	88																	
						110/70	84																	
2	34	L	Rhinitis	165	65	120/70	80	9 tahun	850	423	483	148	(+)	KVP:2450	3100	2830	3160	3130	0,8	0,6	1,1	2,2	2,02	
						110/80	80							VEP1:2780	2470	2580	2010	2620						
						120/80	84							KAEM:364	390	374	386	364						
						110/80	82																	
						120/70	84																	
3	31	P	Rhinitis	185	53	120/70	80	4 tahun	176	215	310	170	(+)	KVP:2410	2380	2240	2510	2470	1,45	1,58	1,62	1,72	1,69	
						110/70	76							VEP1:2190	2050	2200	2210	2140						
						110/80	76							KAEM:317	293	314	336	327						
						120/70	80																	
						120/80	80																	
4	32	P	Rhinitis	154	65	120/80	92	3 tahun	462	500	850	140	(+)	KVP:2160	1930	1810	1840	1810	0,12	0,2	0,26	0,19	0,16	Tremor
						110/70	84							VEP1:1730	1610	1550	1600	1590						
						110/70	86							KAEM:295	306	281	320	295						
						120/70	84																	
						120/80	80																	
5	34	P	Rhinitis	150	53	110/70	82	5 tahun	367	87	160	80	(+)	KVP:1830	1710	1900	2050	2020	0,32	0,2	1,8	1,4	0,8	
						100/80	84							VEP1:1640	1480	1620	1630	1510						
						110/80	84							KAEM:282	275	237	326	356						
						120/70	80																	
						110/80	80																	
6	22	P	Rhinitis	156	47	110/80	86	2 tahun	190	284	160	166	(+)	KVP:1810	1730	1930	1990	1980	0,21	0,27	0,2	0,36	0,25	
						110/80	92							VEP1:1810	1670	1730	1790	1710						
						110/70	86							KAEM:267	245	257	282	284						
						110/70	86																	
						110/80	84																	
7	15	P	Rhinitis	153	63	100/80	78	4 tahun	370	900	673	600	(++)	KVP:2410	2800	2840	2550	2510	2,75	2,15	2	2,2	3,4	
						110/70	80							VEP1:2010	2250	2290	2310	2020						
						100/90	82							KAEM:279	361	331	375	279						
						110/80	82																	
						110/70	72																	

No	Umur	Seks	Alergi	TB	BB	T	N	Lama sakit (Tahun)	Eos		IgE		Uji Kult	Faal Paru					Uji Provokasi					Efek samping
									Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
8	20	P	Rhinitis	149	54	100/70 110/70 100/70 110/80 90/70	72 74 72 78 80	14 tahun	583	250	892	328	(+)	KVP: 1880 VEP1:1570 KAEM:312	1770 1510 250	1970 1430 226	1870 1550 237	1850 1800 300	0,1 0,2 0,4 0,1 0,1	0,2 0,4 0,1 0,3 0,1	0,1 0,1 0,2 0,3 0,1	Berdeber		
9	20	P	Rhinitis	167	50	90/70 90/80 100/70 100/80 90/80	84 84 82 86 84	2 tahun	150	188	182	280	(+)	KVP:2100 VEP1:1890 KAEM:224	2280 1820 201	2320 1510 185	2440 2010 279	2390 1970 254	0,1 0,1 0,2 0,3 0,1	0,1 0,1 0,2 0,3 0,1	0,1 0,1 0,2 0,3 0,1			
10	37	L	Rhinitis	164	60	120/80 120/80 110/80 110/80 110/70	76 74 74 72 74	13 tahun	110	102	339	124	(+)	KVP:2180 VEP1:1880 KAEM :312	2360 1930 240	2390 2130 239	2460 2040 241	2420 1950 234	0,2 2,8 2,4 2,5 1,9	0,2 2,8 2,4 2,5 1,9	0,2 2,8 2,4 2,5 1,9			
11	33	L	Rhinitis	162	62	120/80 120/90 120/80 110/80 120/80	88 88 84 82 84	2 tahun	396	442	150	230	(+)	KVP:2440 VEP1:2020 KAEM:388	2500 2010 360	2510 1880 364	2470 1860 364	2460 1810 348	0,4 0,4 0,3 0,3 0,5	0,4 0,4 0,3 0,3 0,5	0,4 0,3 0,3 0,3 0,5			
12	24	P	Rhinitis	152	55	120/80 120/70 120/70 120/70 120/70	80 80 80 80 80	4 tahun	110	200	208	43	(+)	KVP:2230 VEP1:1420 KAEM:244	2380 1580 220	2260 1640 236	2290 1680 253	2190 1670 228	0,2 0,1 0,29 0,1 0,2	0,2 0,1 0,29 0,1 0,2	0,2 0,1 0,29 0,1 0,2			
13	30	P	Rhinitis	155	54	110/70 110/70 110/70 110/70 110/70	88 84 88 88 84	2 tahun	110	200	208	43	(+)	KVP:2460 VEP1:2210 KAEM:328	2540 2270 320	2590 2120 337	2460 2190 359	2410 2090 370	0,3 0,3 0,42 0,5 0,3	0,3 0,3 0,42 0,5 0,3	0,3 0,3 0,42 0,5 0,3			
14	18	P	Rhinitis	155	57	120/80 120/70 120/80 120/80 110/70	84 84 82 84 84	5 tahun	55	244	900	24	(+)	KVP:2020 VEP1:1920 KAEM:324	1980 1650 280	1980 1710 272	2050 1970 298	2040 1910 271	0,3 0,2 0,3 0,4 0,32	0,3 0,2 0,3 0,4 0,32	0,3 0,2 0,3 0,4 0,32			

No	Umur	Seks	Alergi	TB	BB	T	N	Lama sakit (Tahun)	Eos		IgE		Uji Kultur	Fasal Paru					Uji Provokasi					Efek samping
									Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
15	17	P	Rhinitis	187	66	100/80 100/80 110/80 100/80 100/80	78 74 78 76 78	6 tahun	110	220	200	280	(+)	KVP:3370 VEP1:3010 KAEM:439	3310 3110 480	3380 2980 438	3560 3110 498	3540 3140 520	3,2 2,2 1,9 2,8 3,6	3,2 2,2 1,9 2,8 3,6	Berdeber			
16	25	P	Rhinitis	151	40	110/70 100/75 100/70 110/70 100/70	88 88 88 88 84	1 tahun	528	327	480	148	(+)	KVP:1800 VEP1:1530 KAEM:191	1730 1410 225	1920 1500 242	1970 1540 249	1890 1510 268	0,1 0,12 0,15 0,18 0,17	0,1 0,12 0,15 0,18 0,17				
17	15	L	Rhinitis	189	55	100/80 110/70 110/80 100/80 100/80	88 88 88 88 88	5 tahun	88	102	384	224	(+)	KVP:2740 VEP1:2540 KAEM:340	2710 2240 300	2740 2680 343	2810 2870 373	2720 2640 328	1,2 1,5 2,2 2,4 1,6	1,2 1,5 2,2 2,4 1,6				
18	15	P	Rhinitis	153	83	100/70 100/80 100/70 100/80 100/80	84 82 84 84 84	1 tahun	250	700	464	403	(+)	KVP:1890 VEP1:1490 KAEM:231	1780 1370 198	1920 1570 185	2210 1480 279	2190 1470 210	1,7 1,9 1,8 2,7 2,1	1,7 1,9 1,8 2,7 2,1				
19	18	P	Rhinitis	148	38	100/80 100/90 100/80 100/80 100/80	84 84 84 80 82	8 tahun	660	1850	1737	1452	(+)	KVP:1690 VEP1:1600 KAEM:238	1790 1580 295	1810 1620 271	1870 1870 291	1750 1590 288	1,9 1,25 2,29 2 1,21	1,9 1,25 2,29 2 1,21				
20	18	L	Rhinitis	172	43	110/70 100/80 100/80 100/70 100/70	88 88 88 84 88	3 tahun	198	220	750	300	(+)	KVP:2590 VEP1:2330 KAEM:371	2870 2460 350	2640 2550 375	2710 2510 390	2700 2500 380	1,2 1,13 1,51 1,39 1,1	1,2 1,13 1,51 1,39 1,1				
21	18	P	Rhinitis	151	43	110/70 110/80 110/80 110/80 110/80	80 80 84 82 80	10 tahun	352	284	1115	402	(+)	KVP:2090 VEP1:1600 KAEM:220	2050 1510 217	2290 1720 283	2310 1740 284	2300 1700 257	0,2 0,29 0,3 0,65 0,6	0,2 0,29 0,3 0,65 0,6				

No	Umur	Seks	Alergi	TB	BB	T	H	Lama sakit (Tahun)	Eos		IgE		Uji Kulit	Faal Paru					Uji Provokasi					Efek samping
									Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
22	15	P	Rhinitis	143	41	100/70 110/70 110/70 110/70 110/80	84 88 96 92 88	2 tahun	154	200	1469	1649	(+)	KVP:2050 VEP1:1800 KAEM:337	2020 1720 254	2040 2100 369	2160 1970 381	1980 1960 330	0,8	1	1,3	1,6	0,67	
23	20	L	Rhinitis	170	53	90/80 100/70 100/80 90/70 100/70	88 90 84 88 86	1 tahun	500	350	335	615	(+)	KVP:3640 VEP1:2980 KAEM:388	3810 3140 346	3800 3170 442	3520 3190 440	3510 3200 432	0,1	0,22	0,19	0,3	0,34	
24	21	L	Rhinitis	171	68	120/80 130/80 120/80 120/70 120/80	80 84 84 84 84	10 tahun	350	380	713	368	(+)	KVP:3210 VEP1:2890 KAEM:461	3170 2700 533	2910 2810 502	3210 2690 501	3140 2670 488	0,8	1,24	1	1,3	2,4	
25	16	P	Rhinitis	152	48	100/70 100/80 110/80 110/80 110/70	80 80 84 82 84	8 tahun	1750	600	4000	2496	(+)	KVP:2100 VEP1:1910 KAEM:326	2300 1920 339	2250 2080 319	2180 2190 357	2140 2180 312	0,1	0,16	0,61	0,42	0,4	Tremor
26	25	P	Rhinitis	164	80	90/60	84	10 tahun	444	168	312,8	84	(+)	KVP:2620 VEP1:2410 KAEM:385	2670 2450 375	2690 2490 392	2710 2470 380	2700 2460 359	2	2,4	2,7	3	4,8	

KELOMPOK KETOTIFEN

No	Umur	Sex	Alergi	TB	BB	T	N	Lama sakit (Tahun)	Eos		IgE		Uji Kulit	Fasi Paru					Uji Provokasi					Efek samping
									Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
1	15	L	Rhinitis	155	48	110/80 110/80 120/70 110/80 110/70	84 82 84 88 84	2 tahun	1050	133	1009	983	(+)	KVP:2710 VEP1:2070 KAEM:378	2730 2270 358	2830 2520 472	2860 2490 388	2880 2370 424	0,2 0,28 0,16 0,25 0,45					
2	25	P	Rhinitis	153	44	110/80 100/70 110/70 110/80 110/70	84 80 80 88 88	12 tahun	209	158	105,2	126	(+)	KVP:2620 VEP1:1920 KAEM:238	2610 1770 224	2690 1760 251	2680 2020 302	2480 1820 299	0,1 0,34 0,25 0,43 0,21					
3	32	P	Rhinitis	163	60	120/80 120/90 110/90 110/80 120/80	84 88 84 88 84	11 tahun	462	440	650	330	(+)	KVP:2110 VEP1:1440 KAEM:211	2000 1360 198	2690 1530 280	2260 1430 189	2130 1380 207	0,1 0,13 0,17 0,15 0,12	Mengantuk				
4	39	L	Rhinitis	165	51	110/80 110/70 110/80 110/90 110/80	88 84 88 88 88	18 tahun	784	418	320	700	(+)	KVP:2470 VEP1:1930 KAEM:319	2420 1630 292	2340 1860 356	2510 1870 348	2460 1848 344	0,1 0,13 0,12 0,17 0,15					
5	41	L	Rhinitis	160	55	120/90 130/80 130/80 130/90 120/70	84 80 80 82 80	10 tahun	374	242	180	190	(+)	KVP:2880 VEP1:2460 KAEM:479	2640 2210 387	2800 2800 445	2940 2450 443	2690 2430 460	2,3 2,8 4,63 3,3 3					
6	34	P	Rhinitis	148	53	110/80 120/80 110/70 110/80 110/70	76 74 74 76 72	3 tahun	550	300	211	55	(+)	KVP:2190 VEP1:2000 KAEM:328	2220 1980 356	2190 1960 360	2180 1890 332	1990 355	2,9 3,3 4,2 4,1 3,6	Mengantuk				
7	20	P	Rhinitis	149	45	100/90 100/80 110/70 110/80 100/70	80 80 84 82 86	3 tahun	196	188	1364	1260	(+)	KVP:1640 VEP1:1390 KAEM:219	1520 1380 171	1560 1360 215	1500 1300 221	1480 1420 225	0,5 1,7 0,38 0,29 0,2					
8	15	P	Rhinitis	155	53	100/90 110/90 100/80 110/80 110/80	80 80 84 84 80	4 tahun	400	272	964	220	(+)	KVP:2030 VEP1:1440 KAEM:191	2070 1480 200	1950 1410 214	1900 1380 202	1860 1280 193	0,9 0,9 0,8 1,5 1,1					

No	Umur	Sexe	Alergi	TB	BB	Y	N	Lama sakit (tahun)	Eos		IgE		Uji Kultur	Faal Paru					Uji Provokasi					Efek samping			
									Sebelum	Besudah	Sebelum	Sesudah		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V				
9	17	L	Rhinitis	180	50	120/80	88	2 tahun	440	242	440	900	(+)	KVP:3540	3330	3470	3210	3200	1,21	1,4	0,29	0,64	0,7	Mengantuk			
						110/80	88							VEP1:3070	3040	3110	2700	426							426		
						120/70	88							KAEM:446	439	493	2290									2220	
						120/70	88							2180	1960	2030											2010
						120/80	88																				
10	35	L	Rhinitis	156	43	110/80	80	9 tahun	1388	2400	165	257	(+)	KVP:2340	2420	2280	2290	2220	0,41	0,5	0,2	0,58	0,48	Mengantuk			
						110/70	84							VEP1:2180	2180	1960	2030	2010									
						110/80	82							KAEM:373	339	330	381								311		
						120/70	84							2150	1790	1530	1690								1320		
						120/80	84																			355	361
11	40	P	Rhinitis	151	56	100/80	84	3 tahun	500	200	325	218	(+)	KVP:2430	2150	1940	1980	1640	0,51	0,75	0,4	0,61	0,46				
						100/90	84							VEP1:1800	1790	1530	1690	1320									
						110/80	80							KAEM:365	355	361	380	301									
						110/80	80							2040	1700	1500	1610	1470									
						110/70	84																		305	256	291
12	21	P	Rhinitis	151	48	100/80	88	2 tahun	286	250	1122	1800	(+)	KVP:2030	2040	1920	1810	1880	0,24	0,35	0,28	0,49	0,25	Mengantuk			
						110/80	88							VEP1:1640	1700	1500	1610	1470									
						110/70	88							KAEM:290	305	256	291	279									
						110/80	84							2340	1720	1950	2400	2330									
						110/70	88																		212	267	322
13	20	P	Rhinitis	154	51	120/70	82	4 tahun	110	25	250	326	(+)	KVP:2360	2340	2530	2850	2700	0,68	0,89	1,2	1,4	0,82				
						110/80	84							VEP1:1680	1720	1950	2400	2330									
						110/80	84							KAEM:239	212	267	322	309									
						110/70	84							1510	1250	1350	1210	1330									
						110/80	84																		159	189	185
14	36	P	Rhinitis	150	48	120/70	84	10 tahun	210	300	210	209	(+)	KVP:1740	1510	1580	1360	1570	0,75	0,55	1,2	1,24	1,12	Mengantuk			
						130/70	84							VEP1:1480	1250	1350	1210	1330									
						130/70	84							KAEM:217	159	189	185	203									
						120/80	86							1880	1840	1860	1920	1740									
						120/80	84																		251	309	310
15	18	P	Rhinitis	152	46	100/60	82	2 tahun	308	264	360	340	(+)	KVP:1940	1880	1890	1940	1750	4,8	4,9	3,5	4,6	3,6				
						100/70	84							VEP1:1860	1840	1860	1920	1740									
						100/60	84							KAEM:225	251	309	310	303									
						110/60	80							3060	2760	2860	3370	3180									
						100/70	80																		248	444	517
16	19	L	Rhinitis	170	54	120/80	80	4 tahun	103	850	1927	1003	(+)	KVP:3040	3060	3260	3660	3590	1,8	2,1	1,6	2,4	1,8				
						110/80	80							VEP1:2950	2760	2860	3370	3180									
						110/80	80							KAEM:491	248	444	517	521									
						120/80	80							3060	2760	2860	3370	3180									
						110/80	82																		248	444	517

No	Umur	Sex	Alergi	TB	BB	T	N	Lama sakit (Tahun)	Eos		IgE		Uji Kulit	Faal Paru					Uji Provokasi					Efek samping
									Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
17	35	P	Rhinitis	161	54	130/90	84	2 tahun	400	300	20	39	(+)	KVP:2370	2170	1950	2250	2030	0,29	0,32	0,25	0,24	0,2	
						130/80	82							VEP1:2050	1910	1700	1980	1570						
						110/80	84							KAEM:385	351	301	349	242						
						120/90	82																	
						120/40	84																	
18	24	P	Rhinitis	158	50	110/60	88	4 tahun	220	426	250	370	(+)	KVP:2540	2650	2470	2750	2730	0,2	0,18	0,39	0,65	0,42	
						110/80	84							VEP1:2340	2380	2270	2400	2360						
						110/80	84							KAEM:41	389	410	374	308						
						110/70	88																	
						110/80	84																	
19	25	L	Rhinitis	174	68	110/70	84	2 tahun	158	418	110	118	(+)	KVP:3080	2930	3040	3120	2760	1,8	1,5	1,9	1,4	1,7	
						110/80	80							VEP1:650	2450	2600	2580	2240						
						110/80	80							KAEM:414	388	326	315	312						
						110/80	84																	
						110/80	80																	
20	22	L	Rhinitis	178	64	100/80	64	6 tahun	44	75	320	31	(+)	KVP:3310	3420	3610	3680	3590	0,3	0,21	1,75	1,55	1,6	
						100/80	68							VEP1:2890	2120	3210	3300	3280						
						100/70	64							KAEM:443	484	514	523	521						
						100/70	64																	
						100/70	64																	
21	18	P	Rhinitis	158	55	110/70	84	8 tahun	66	308	750	(+)	(+)	KVP:2090	1950	2190	2340	2290	0,69	0,65	0,39	0,5	0,52	
						110/80	84							VEP:1580	1510	1720	1710	1700						
						110/80	88							KAEM:217	221	263	266	272						
						120/70	84																	
						110/80	82																	
22	40	L	Rhinitis	160	55	100/70	88	7 tahun	250	900	817	614	(+)	KVP:2830	2610	2760	2610	2700	0,1	0,18	0,17	0,2	0,15	
						100/80	88							VEP1:2130	2070	2130	2150	2021						
						100/70	84							KAEM:391	327	369	378	378						
						100/80	88																	
						100/70	88																	
23	18	L	Rhinitis	164	44	120/80	82	2 tahun	110	963	1060	624	(+)	KVP:2620	2770	2960	2960	2750	0,29	0,19	0,3	0,49	0,16	
						120/70	84							VEP1:2320	2480	2580	2600	2620						
						120/80	88							KAEM:357	391	392	384	325						
						120/80	88																	
						110/80	84																	
24	26	L	Rhinitis	165	46	110/70	87	2 tahun	650	840	153	106	(+)	KVP:3150	3490	3380	3190	3070	0,15	0,18	0,26	0,19	0,12	
						120/80	88							VEP1:2370	2890	2500	2430	2410						
						110/70	84							KAEM:337	394	325	349	332						
						120/80	88																	
						110/80	82																	

No	Umur	Sex	Alergi	TB	BB	T	N	Lama sakit (Tahun)	Eos		IgE		Uji Kulit	Fasal Paru					Uji Provokasi					Efek samping
									Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
25	39	P	Rhinitis	154	55	110/70	80	8 tahun	192	700	180	1478	(+)	KVP:2330	2240	1910	2000	2400	0,33	0,59	0,29	0,4	0,2	
						120/80	82							VEP1:2010	1900	1620	1690	2010						
						110/80	82							KAEM 314	232	290	292	304						
						110/70	84																	
						110/80	80																	
26	29	P	Rhinitis	150	50	120/70	88	10 tahun	346	206	1049	462	(+)	KVP:1970	2040	1860	1820	1800	1	0,96	0,9	1,2	1	
						120/70	90							VEP1:1610	1870	1620	1550	1520						
						120/80	92							KAEM 254	259	244	250	242						
						110/80	92																	
						120/80	88																	

