



**PERBEDAAN JUMLAH EOSINOFIL, NEUTROFIL SPUTUM DAN
VOLUME EKSPIRASI PAKSA DETIK PERTAMA
PADA ASMA TERKONTROL SEBAGIAN DAN
TIDAK TERKONTROL TERHADAP
PEMBERIAN KALSITRIOL**

T E S I S

Oleh

YUDI PRASETYO

S 6007006

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PULMONOLOGI DAN
ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET SURAKARTA**

2012

commit to user





UNIVERSITAS SEBELAS MARET

**PERBEDAAN JUMLAH EOSINOFIL, NEUTROFIL SPUTUM DAN VOLUME
EKSPIRASI PAKSA DETIK PERTAMA
PADA ASMA TERKONTROL SEBAGIAN DAN
TIDAK TERKONTROL TERHADAP
PEMBERIAN KALSITRIOL**

Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar
DOKTER SPESIALIS ILMU PENYAKIT PARU

YUDI PRASETYO

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PULMONOLOGI DAN
ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET SURAKARTA**

2012

commit to user



Penelitian ini dilakukan di Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ Rumah Sakit Umum Daerah Dr.
Moewardi Surakarta

Pimpinan : Dr. Eddy Surjanto, dr., SpP(K)
Pembimbing : Dr. Eddy Surjanto, dr., SpP(K)
Prof. Dr. Suradi, dr., SpP(K), MARS

**PENELITIAN INI MILIK BAGIAN PULMONOLOGI DAN
ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

commit to user



**PERBEDAAN JUMLAH EOSINOFIL, NEUTROFIL SPUTUM
DAN VOLUME EKSPIRASI PAKSA DETIK PERTAMA
PADA ASMA TERKONTROL SEBAGIAN DAN
TIDAK TERKONTROL TERHADAP
PEMBERIAN KALSITRIOL**

Tesis ini telah dipresentasikan pada tanggal 25 Juni 2012 di hadapan Dewan Penguji di ruang pertemuan SMF Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan telah disetujui oleh :

1. **Dr. Eddy Surjanto, dr., SpP(K)**
Kepala Bagian Pulmonologi
RSUD Dr. Moewardi Surakarta

.....

2. **Prof. Dr. Suradi, dr., SpP(K), MARS**
Ketua Program Studi Pulmonologi dan
Ilmu Kedokteran Repirasi FK UNS

.....

3. **Dr. Eddy Surjanto, dr., SpP(K)**
Pembimbing I

.....

4. **Prof. Dr. Suradi, dr., SpP(K), MARS**
Pembimbing II

.....

KATA PENGANTAR

Penulis mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, anugerah, dan hidayah-Nya, sehingga tesis ini dapat terselesaikan sebagai bagian persyaratan akhir menyelesaikan pendidikan spesialis di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Keberhasilan dalam menyelesaikan pendidikan dan tesis ini merupakan upaya kerjasama berbagai pihak. Pendidikan dan tesis ini merupakan hasil bimbingan, pengarahan dan bantuan dari para guru, keluarga, teman sejawat residen paru, karyawan medis dan non medis, serta para pasien selama pendidikan dan penelitian.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Suradi, dr., SpP(K), MARS

Ketua Program Studi PPDS Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan pembimbing II penelitian ini yang telah memberikan arahan, bimbingan, dorongan, saran dan kritik yang bermanfaat. Terima kasih penulis ucapkan setinggi-tingginya atas ilmu dan petunjuk bermanfaat yang telah Beliau berikan kepada penulis selama pendidikan.

2. Dr. Eddy Surjanto, dr., SpP(K)

Kepala Bagian Pulmonologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan pembimbing I yang telah memberikan arahan, bimbingan, dorongan, saran dan kritik yang bermanfaat. Terima kasih penulis ucapkan atas perhatian beliau untuk kemajuan pendidikan di bagian Pulmonologi dan penyelesaian tesis ini.

3. Dr. Hadi Subroto, SpP(K),MARS

Beliau menanamkan nilai-nilai hakekat pendidikan kedokteran khususnya di bidang Pulmonologi yang memberikan makna yang dalam buat penulis. Penulis mengucapkan terima kasih atas nasehat dan saran Beliau terhadap kemajuan ilmu Pulmonologi.

commit to user



4. Yusup Subagio Sutanto, dr., SpP(K)

Wakil Direktur Pelayanan RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, saran dan kritik yang membangun. Nilai-nilai kedisiplinan yang Beliau tanamkan sangat berarti. Terima kasih atas ilmu dan arahan yang telah Beliau ajarkan kepada penulis.

5. Dr. Reviono, dr., SpP(K)

Pembantu Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang senantiasa membimbing, mendorong, dan memberi masukan yang baik selama pendidikan, disela kesibukannya. Terima kasih penulis ucapkan atas ilmu dan petunjuk yang telah diberikan selama menjalani pendidikan Pulmonologi.

6. Ana Rima Setijadi, dr., SpP

Sekretaris Program Studi PPDS Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, senantiasa membimbing, mendorong, dan memberi masukan yang baik selama pendidikan. Terima kasih penulis ucapkan atas bimbingan, saran dan kritik yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan di bagian Pulmonologi.

7. Harsini, dr., SpP

Beliau senantiasa membimbing, mendorong dan memberi masukan yang baik selama pendidikan. Terima kasih penulis ucapkan atas bimbingan, saran dan kritik yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan di bagian Pulmonologi.

8. Jatu Aphridasari, dr., SpP

Beliau senantiasa membimbing, mendorong dan memberi masukan yang baik selama pendidikan. Terima kasih penulis ucapkan atas bimbingan, saran, dan kritik yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan di bagian Pulmonologi.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada staf pengajar lain yaitu: Fordiastiko, dr., Sp.P, Hasto Nugroho, dr., Sp.P, IGN. Widyawati, dr., Sp.P, Windu Prasetya, dr., Sp.P, Dwi Bambang, dr., Sp.P atas bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih juga kepada:

1. Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNS Surakarta
3. Kepala Bagian Imu Bedah RSUD Dr. Moewardi/FK UNS
4. Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi/FK UNS
5. Kepala Bagian Radiologi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
6. Kepala Bagian Kardiologi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
7. Kepala Bagian Kesehatan Anak RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
8. Kepala Bagian Anestesi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
9. Kepala Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. Moewardi Surakarta
10. Direktur Rumah Sakit Paru Dr. Ario Wirawan Ngawen Salatiga
11. Direktur RSU Sragen
12. Kepala BKPM Semarang
13. Kepala BKPM Klaten
14. Kepala BKPM Pati
15. Kepala BKPM Magelang

beserta seluruh staf atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan selama penulis mengikuti tugas pendidikan.

Penghargaan, penghormatan, dan rasa terima kasih yang setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada ayahanda Hadi Prayitno (alm) dan ibunda tercinta Mukminah atas dukungan yang luar biasa dalam doa, asuhan, didikan, pengorbanan tiada tara dan tak terhingga kepada ananda. Kepada istri tercinta Herlina Novia, S.Sos, yang senantiasa setia, menerima apa adanya dan mendukung setiap langkah suami sampai akhirnya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Untuk putri-putri tercinta: Rajwa Cantikha Divia Putri dan Najla Athifa Divia Putri, buah hati tersayang yang mampu mengubah suasana sedih dan letih menjadi gembira, kalianlah yang menjadi semangat papa untuk tidak merasakan lelah sehingga menjadi motivator untuk segera menyelesaikan tugas dengan baik. Kepada seluruh keluarga tercinta, kalian merupakan kakak-kakak dan keponakan-keponakan yang mampu mendukung penulis

commit to user



sepenuh hati untuk menyelesaikan pendidikan ini, semoga Allah SWT memberkahi kalian semua.

Rasa hormat dan terima kasih penulis sampaikan kepada senior yang telah lebih dahulu menyelesaikan pendidikan: Wayan Agus Putra, dr., SpP, Joko Susilo, dr., SpP, Eny, dr., SpP, Eva LM, dr., SpP, Rianasari, dr., SpP, Juli P, dr., SpP, M Irpan, dr., SpP, M Gani, dr., SpP, Niwan T, dr., SpP, Sofyan B, dr., SpP, Dyah, dr., SpP, Novita, dr., SpP, Rita, dr., SpP dan seluruh rekan PPDS Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK UNS/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Ucapan terima kasih setulusnya khusus penulis ucapkan atas kekompakan rekan seangkatan: Imron Riyatno, dr., dan Farih Raharjo, dr., yang telah banyak membantu terlaksananya penelitian ini dan kalianlah yang membuat semuanya terasa lebih mudah dan menyenangkan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih pula penulis ucapkan kepada: Natalie Duyen, dr., Tri Adi Kurniawan, dr., Sri Hartati Handayani, dr., Magdalena Sutanto, dr., atas bantuan selama penelitian berlangsung.

Penghargaan dan terima kasih penulis sampaikan kepada seluruh pasien, semua rekan perawat poliklinik paru (Bu Krisni, Bu Lestari, Pak Ranto, Pak Kuswanto) dan bangsal rawat inap paru di RSUD Dr. Moewardi, RSP Dr. Ario Wirawan Salatiga, BKPM Klaten, BKPM Pati, BKPM Magelang, dan BKPM Semarang serta rekan kerja di SMF paru (Mas Waluyo, Mbak Yamti, Mbak Anita, Mbak Ira dan Mas Arif), juga kepada Mas Harnoko atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.

Penulis menyadari dalam penyusunan tesis ini masih banyak kekurangan, untuk itu penulis mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik untuk perbaikan penulisan tesis ini. Semoga rahmat dan anugerah yang diberikan oleh Allah SWT atas ilmu dan pengalaman yang penulis miliki dapat bermanfaat bagi sesama.

Surakarta, 4 Juni 2012

Penulis

commit to user



RINGKASAN

PERBEDAAN JUMLAH EOSINOFIL, NEUTROFIL SPUTUM DAN VOLUME EKSPIRASI PAKSA DETIK PERTAMA PADA ASMA TERKONTROL SEBAGIAN DAN TIDAK TERKONTROL TERHADAP PEMBERIAN KALSITRIOL

Yudi Prasetyo

Pendahuluan: Asma merupakan suatu inflamasi kronik saluran napas dengan beberapa elemen selular memegang peranan penting. Kalsitriol adalah metabolit aktif vitamin D yang dapat menghambat perkembangan penyakit autoimun, penyakit yang diperantarai sistem imun, dan infeksi sehingga diharapkan dapat mengurangi sel-sel inflamasi dan memperbaiki faal paru. Eosinofil dan neutrofil merupakan sel inflamasi yang berkaitan dengan gejala klinik asma dan dapat ditemukan dari pemeriksaan sputum. Nilai VEP₁ dapat memberikan gambaran faal paru.

Tujuan: Penelitian ini untuk mengetahui dan menganalisis perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan VEP₁ pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol.

Metode: Penelitian ini memakai uji klinis *quasi-experimental, consecutive sampling, pretest-posttest*. Subyek penelitian adalah penderita asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan April-Mei 2012. Variabel bebas adalah kalsitriol 2x0,25 µg dengan lama pemberian 14 hari, variabel tergantungan adalah jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan VEP₁.

Hasil: Subyek yang dianalisis 35 orang, rerata umur 44,43 ± 11,31 tahun, 12 laki-laki (34,2%) dan 23 perempuan (65,71%). Proporsi subyek menurut asma terkontrol sebagian 18 (51,4%) dan asma tidak terkontrol 17 (48,6%). Sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol pada asma terkontrol sebagian didapatkan rerata eosinofil 7,83±6,87% dan 3,39±2,18%, dengan p=0,003, neutrofil 39,17±24,76% dan 41±21,22% dengan p=0,744, serta VEP₁% 67,34±13,09% dan 72,89±13,06% dengan p=0,008. Sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol pada asma tidak terkontrol didapatkan rerata eosinofil 9,06±9,40% dan 6,18±4,44% dengan p=0,213, neutrofil 50,71±20,46% dan 41,12±21,26% dengan p=0,075, serta VEP₁% 60,17±13,10% dan 70,53±17,44% dengan p=0,002. Sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol didapatkan rerata eosinofil 8,43±8,10% dan 4,74±3,76% dengan p=0,003, neutrofil 44,77±23,19% dan 41,06±20,93% dengan p=0,338, serta VEP₁% 63,86±13,41% dan 71,74±15,15% dengan p=0,000.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan pada jumlah eosinofil sputum maupun VEP₁% yang bermakna, dan neutrofil sputum yang tidak bermakna sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol pada penderita asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol.

Kata kunci: kalsitriol, asma, eosinofil, neutrofil sputum, dan VEP₁%.

ABSTRACT**DIFFERENCE NUMBER OF EOSINOPHILS, NEUTROPHILS SPUTUM COUNTS AND FORCED EXPIRATORY VOLUME IN ONE SECOND BETWEEN PARTLY-CONTROLLED AND UNCONTROLLED ASTHMA AFTER ADMINISTRATION OF CALCITRIOL****Yudi Prasetyo**

Background: Asthma is a chronic inflammation of the airways with many cellular elements play an important role. Calcitriol is the active metabolite of vitamin D which can inhibits development of autoimmune diseases, immune-mediated diseases and infection that are expected to reduce inflammatory cells and improve pulmonary physiology. Eosinophils and neutrophils are the inflammatory cells associated with clinical symptoms of asthma and can be found from the examination of sputum. Value of FEV₁ can provide an overview of pulmonary physiology.

Objective: To determine and analyze the difference number of eosinophils, neutrophils sputum count and FEV₁ between partly controlled and uncontrolled asthma after administration of calcitriol.

Method: This study was quasi experimental clinical trial, consecutive sampling, pretest and posttest design. Subjects were partly controlled and uncontrolled asthma who met inclusion and exclusion criteria in the pulmonary clinic of Dr. Moewardi general Hospital, Surakarta in April-May 2012. Calcitriol (0,25 µg twice daily for 14 days) was an independent variable, dependent variables were eosinophils, neutrophil sputum and FEV₁.

Result: There were 35 subjects had analyzed, mean age 44,43 ± 11,31 years ,12 male (34,2%) and 23 females (65,71%). The proportions of partly-controlled asthma were 18 (51,4%) and uncontrolled asthma were 17 (48,6%). Before and after administration of calcitriol on partly-controlled asthma mean of eosinophils were 7,83±6,87% and 3,39±2,18%, p=0,003, mean of neutrophils were 39,17±24,76% and 41±21,22% p=0,744, with FEV₁% 67,34±13,09% and 72,89±13,06% , p=0,008. Before and after administration of calcitriol on uncontrolled asthma mean of eosinophils were 9,06±9,40% and 6,18±4,44%, p=0,213, mean of neutrophils were 50,71±20,46% and 41,12±21,26% p=0,075, with FEV₁% 60,17±13,10% and 70,53±17,44%, p=0,002. Before and after administration of calcitriol on partly-controlled and uncontrolled asthma mean of eosinophils were 8,43±8,10% and 4,74±3,76%, p=0,003, mean of neutrophils were 44,77±23,19% and 41,06±20,93%, p=0,338 with VEP₁% 63,86±13,41% and 71,74±15,15%, p=0,000.

Conclusion: There were difference number of eosinophils sputum and FEV₁ significant and neutrophils sputum not significant before and after administration of calcitriol of partly-controlled and uncontrolled asthma.

Key words: calcitriol, asthma, eosinophils, neutrophils sputum and FEV₁%.

commit to user



DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
LEMBAR PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR SINGKATAN KATA	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
LAMPIRAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar belakang	1
B. Rumusan masalah.....	3
C. Tujuan penelitian.....	4
D. Manfaat penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. DEFINISI DAN KLASIFIKASI ASMA.....	6
B. SEL-SEL YANG TERLIBAT INFLAMASI PADA ASMA.....	7
1. Limfosit T.....	7
2. Sel mast.....	8
3. Makrofag.....	8
4. Neutrofil	9
5. Sel dendritik.....	9
6. Basofil.....	9
7. Eosinofil.....	10
8. Sel epitel dan fibroblas.....	12
9. Sitokin.....	12

commit to user



C. PATOGENESIS ASMA.....	18
1. Reaksi fase cepat.....	19
2. Reaksi fase lambat.....	20
D. PATOLOGI ASMA.....	22
E. PATOFISIOLOGI ASMA.....	24
F. FAAL PARU PADA ASMA.....	26
G. KALSITRIOL.....	27
1. Biosintesis.....	27
2. Farmakodinamika.....	29
3. Farmakokinetika.....	29
H. DEFISIENSI DAN TOKSISITAS VITAMIN D.....	30
I. MANFAAT DAN EFEK SAMPING VITAMIN D.....	31
J. VITAMIN D SEBAGAI IMUNOREGULATOR PADA ASMA.....	31
1. Signal dan reseptor vitamin D pada asma.....	34
2. Pengaruh vitamin D pada regulasi sel dendritik.....	35
3. Pengaruh vitamin D pada regulasi sel T regulator.....	37
K. KERANGKA KONSEPTUAL.....	39
L. HIPOTESIS	42

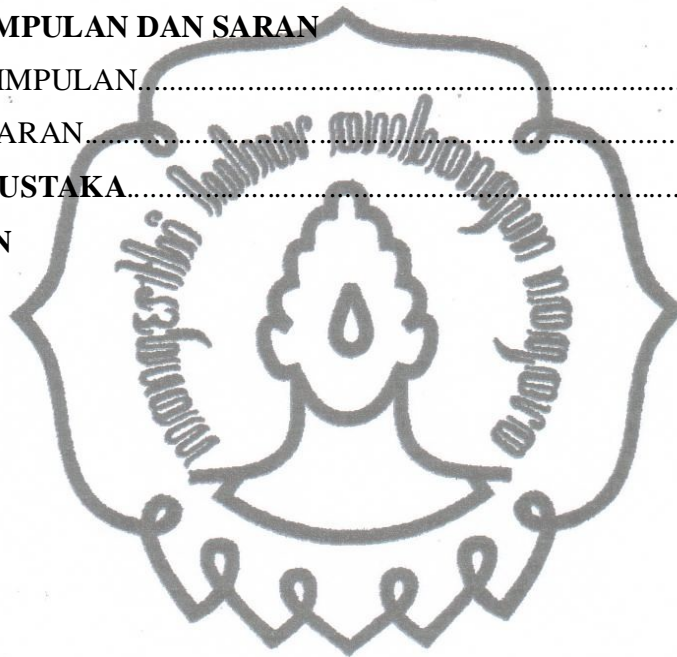
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

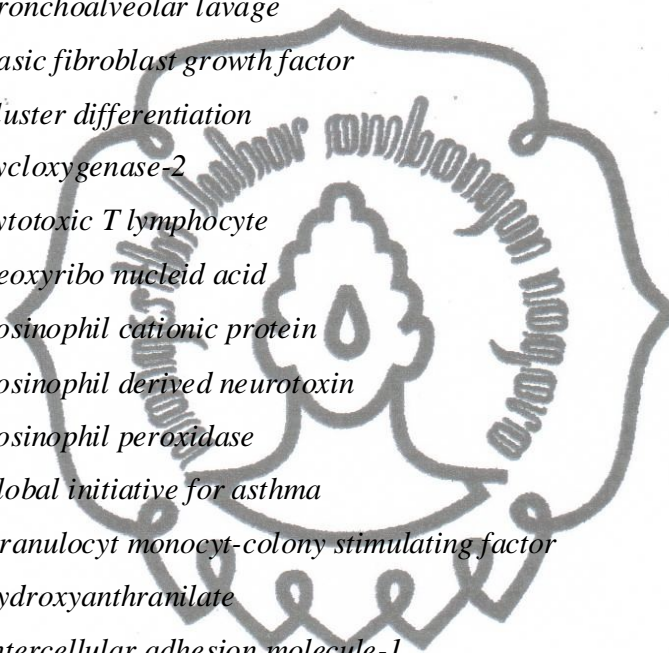
A. RANCANGAN PENELITIAN.....	43
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	43
C. POPULASI PENELITIAN.....	43
D. PEMILIHAN SAMPEL.....	43
E. BESAR SAMPEL.....	43
F. KRITERIA INKLUSI, EKSKLUSI DAN DISKONTINYU.....	44
G. IDENTIFIKASI VARIABEL.....	45
H. DEFINISI OPERASIONAL.....	46
I. ANALISIS DATA.....	47
J. CARA PENELITIAN.....	47

commit to user



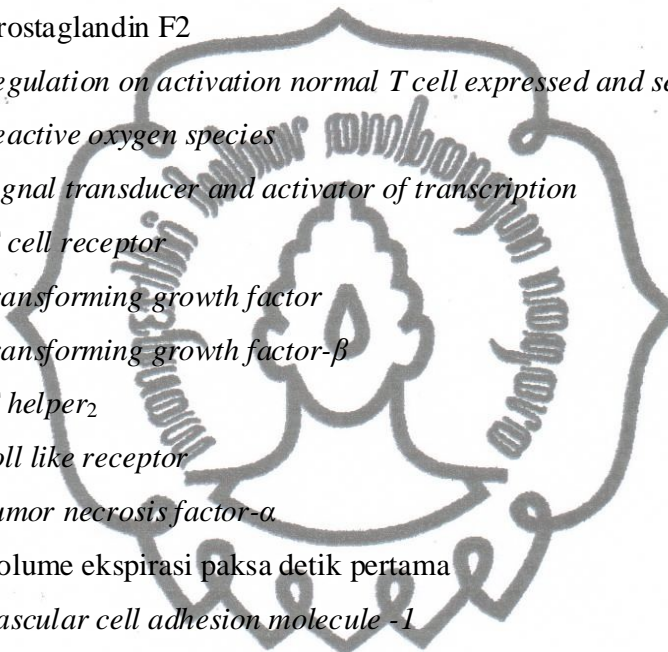
K. TEKNIK PEMERIKSAAN.....	48
L. ETIKA PENELITIAN.....	49
M. ALUR PENELITIAN.....	49
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	50
BAB V. PEMBAHASAN.....	61
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	
A. SIMPULAN.....	69
B. SARAN.....	69
DAFTAR PUSTAKA.....	70
LAMPIRAN	



DAFTAR SINGKATAN KATA

AhR	: <i>aryl hydrocarbon receptor</i>
APC	: <i>antigen presenting cells</i>
APE	: arus puncak ekspirasi
BAL	: <i>bronchoalveolar lavage</i>
β -FGF	: <i>basic fibroblast growth factor</i>
CD	: <i>cluster differentiation</i>
COX-2	: <i>cyclooxygenase-2</i>
CTL	: <i>cytotoxic T lymphocyte</i>
DNA	: <i>deoxyribo nucleid acid</i>
ECP	: <i>eosinophil cationic protein</i>
EDN	: <i>eosinophil derived neurotoxin</i>
EPO	: <i>eosinophil peroxidase</i>
GINA	: <i>global initiative for asthma</i>
GM-CSF	: <i>granulocyt monocyct-colony stimulating factor</i>
HAA	: <i>hydroxyanthranilate</i>
ICAM-1	: <i>intercellular adhesion molecule-1</i>
IFN- γ	: <i>interferon gamma</i>
IgE	: imunoglobulin E
IL	: interleukin
iNOS	: <i>inducible nitric oxide synthase</i>
IDO	: <i>indoleamine-2,3-dioxygenase</i>
KV	: kapasitas paksa
KVP	: kapasitas vital paksa
LTB4	: <i>leucotrien B4</i>
LTC4	: <i>leucotrien C4</i>
MBP	: <i>major basic protein</i>
MCP-1	: <i>monocyte chemotactic protein-1</i>

commit to user

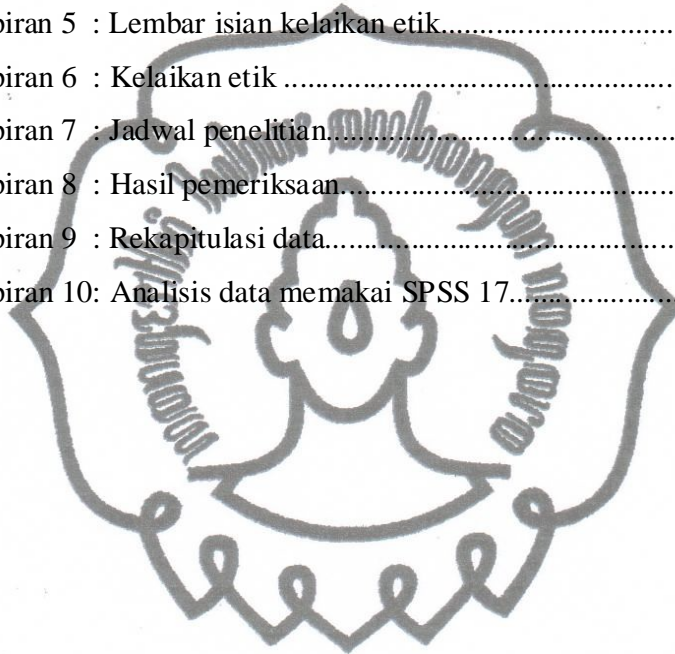


MHC	: <i>major histocompatibility complex</i>
NF- κ B	: <i>nuclear factor-κB</i>
NK	: <i>natural killer</i>
PAF	: <i>platelet activating factor</i>
PDGF	: <i>platelet derived growth factor</i>
PGF ₂	: <i>prostaglandin F₂</i>
RANTES	: <i>regulation on activation normal T cell expressed and secreted</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
STAT	: <i>signal transducer and activator of transcription</i>
TCR	: <i>T cell receptor</i>
TGF	: <i>transforming growth factor</i>
TGF- β	: <i>transforming growth factor-β</i>
Th ₂	: <i>T helper₂</i>
TLR	: <i>toll like receptor</i>
TNF- α	: <i>tumor necrosis factor-α</i>
VEP ₁	: <i>volume ekspirasi paksa detik pertama</i>
VCAM-1	: <i>vascular cell adhesion molecule -1</i>
VDRs	: <i>vitamin D receptor</i>
WHO	: <i>world health organization</i>

DAFTAR GAMBAR	Halaman
Gambar 1 : Peran eosinofil pada asma.....	11
Gambar 2 : Sitokin yang terlibat dalam patogenesis asma.....	18
Gambar 3 : Proses inflamasi pada asma.....	21
Gambar 4 : Patogenesis asma.....	22
Gambar 5 : Patofisiologi asma.....	25
Gambar 6 : Sintesis dan metabolisme vitamin D	29
Gambar 7 : Strategi terapi yang membatasi aktifitas Th ₂ pada penyakit alergi.....	33
Gambar 8 : Efek vitamin D pada saluran napas.....	35
Gambar 9 : Diferensiasi sel dendritik yang menginduksi sel T regulator.....	37
Gambar 10 : Efek vitamin D terhadap respons imun.....	39
Gambar 11 : Kerangka konseptual.....	41
Gambar 12 : Alur penelitian.....	49
Gambar 13 : Jumlah sampel menurut jenis kelamin.....	52
Gambar 14 : Distribusi jenis kelamin pada kelompok asma.....	53
Gambar 15 : Distribusi umur responden.....	54
Gambar 16 : Rerata umur responden pada kelompok penelitian.....	54

DAFTAR TABEL	Halaman
Tabel 1 : Sel target vitamin D di saluran napas.....	34
Tabel 2 : Karakteristik dasar subyek penelitian.....	51
Tabel 3 : Uji normalitas menggunakan parameter Shapiro-Wilk.....	52
Tabel 4 : Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma terkontrol sebagian terhadap pemberian kalsitriol.....	57
Tabel 5 : Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol.....	58
Tabel 6 : Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol.....	60

LAMPIRAN	Halaman
Lampiran 1 : Lembar penjelasan kepada penderita.....	i
Lampiran 2 : Lembar persetujuan mengikuti penelitian.....	iv
Lampiran 3 : Lembar data penderita.....	v
Lampiran 4 : Lembar teknik pemeriksaan.....	vii
Lampiran 5 : Lembar isian kelaikan etik.....	viii
Lampiran 6 : Kelaikan etik	xii
Lampiran 7 : Jadwal penelitian.....	xiii
Lampiran 8 : Hasil pemeriksaan.....	xiv
Lampiran 9 : Rekapitulasi data.....	xxi
Lampiran 10: Analisis data memakai SPSS 17.....	xxiv



BAB I PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Asma menurut *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2009 adalah inflamasi kronik saluran napas dengan beberapa elemen selular memegang peranan penting. Ditandai adanya serangan sesak napas dan *wheezing* yang berulang dengan frekuensi dan berat ringan serangan yang bervariasi pada tiap individu. Obstruksi saluran napas yang terjadi bersifat reversibel baik secara spontan maupun dengan terapi.^{1,2}

Penderita asma di banyak negara meningkat terutama pada anak, dan tidak hanya menyebabkan masalah kesehatan tetapi juga ekonomi dan sosial. Data *World Health Organization* (WHO) menyebutkan prevalensi total di dunia diperkirakan 1-18%.² Data penderita di seluruh dunia menunjukkan 300 juta orang dan diperkirakan meningkat hingga 400 juta pada tahun 2025. Prevalensi di Indonesia 13/1.000 penduduk. Angka kematian di seluruh dunia mencapai 180.000/tahun.¹⁻³

Patogenesis asma merupakan proses inflamasi kronik yang melibatkan saluran napas, terjadi keterbatasan aliran udara dan peningkatan respons. Inflamasi kronik menyebabkan kerusakan epitel bronkus sehingga terjadi perubahan struktural dan fungsional. Proses inflamasi saluran napas diatur oleh interaksi sitokin dan *growth factor* yang disekresi tidak hanya oleh sel inflamasi tetapi juga oleh komponen jaringan diantaranya sel epitel, fibroblas, dan sel otot polos.^{4,5} Inflamasi saluran napas pada asma berhubungan dengan kontraksi otot polos saluran napas, hipereaktivitas bronkus, peningkatan mikrovaskular yang dapat menimbulkan eksaserbasi dan *airway remodeling*.^{2,6,7}

Perubahan patologi pada asma meliputi: perubahan epitelial, inflamasi eosinofilik, perubahan subepitelial, dan perubahan pada mukus saluran napas.^{8,9} Perubahan patofisiologi asma berupa kerusakan epitel saluran napas, fibrosis subepitel saluran napas, hiperplasia dan hipertrofi saluran napas, vasodilatasi pembuluh darah, kebocoran plasma, hipersekresi mukus, serta aktivasi saraf sensorik dapat menyebabkan kelainan faal paru.¹⁰

Inflamasi saluran napas penderita asma menyebabkan eosinofil teraktivasi. Eosinofil diproduksi oleh sumsum tulang atas peran sitokin terutama interleukin (IL)-5, IL-3, dan *granulocyte monocyte-colony stimulating factor* (GM-CSF).¹¹ Eosinofil yang teraktivasi memicu kontraksi otot polos saluran napas, meningkatkan mikrovaskular, dan menginduksi hipereaktivitas bronkus.^{7,12} Apabila eosinofil ditemukan dalam jumlah besar di saluran napas, memungkinkan terlepasnya berbagai sitokin dan kemokin yang dapat memperkuat respons inflamasi serta memperbesar *recruitment* eosinofil.¹² Inflamasi saluran napas pada asma juga akan menyebabkan neutrofil teraktivasi. Aktivitas kemotaksis neutrofil diinduksi oleh *platelet activating factor* (PAF).¹³ Neutrofil menyebabkan kerusakan epitel saluran napas akibat melepaskan bahan-bahan metabolit oksigen, protease, dan bahan kationik.^{4,5} Hitung sel eosinofil dan neutrofil dari sputum merupakan metode untuk mengevaluasi munculnya, tipe, dan tingkat inflamasi saluran napas.^{6,7} Respons inflamasi kronik akan menghasilkan perubahan patofisiologi asma yang menyebabkan penurunan faal paru.¹⁰ Perubahan patofisiologi akan menyebabkan kelainan dari hasil spirometri, termasuk penurunan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁).¹⁴⁻¹⁷

Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum pada individu sehat menunjukkan perbandingan eosinofil 1,1% dan neutrofil 64% dari hasil hitung induksi sputum. Perempuan dan yang mempunyai alergi mempunyai peningkatan eosinofil yang signifikan. Neutrofil pada seseorang yang mempunyai alergi, sedikit lebih rendah dibanding pada seseorang yang tidak mempunyai alergi.

Sedangkan nilai VEP₁ pada seseorang yang mempunyai alergi menunjukkan lebih rendah daripada yang tidak mempunyai alergi.⁶

Kriteria tingkat kontrol asma meliputi: asma terkontrol, terkontrol sebagian, dan tidak terkontrol. Inflamasi kronik yang semakin memberat akan memperburuk tingkat kontrol asma, sehingga menyebabkan obstruksi saluran napas lebih buruk. Tujuan utama pengobatan asma adalah untuk mencapai keadaan terkontrol.² Pemakaian antiinflamasi steroid inhalasi dapat meredakan gejala asma dengan cepat, walaupun secara relatif efeknya kecil dalam mengurangi hipereaktivitas bronkus.¹¹ Kalsitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) merupakan bentuk metabolit aktif dari vitamin D. Fungsi efektor vitamin D terhadap otot polos bronkus dapat menghambat sintesis dan pelepasan sitokin, menurunkan inflamasi paru, serta menghambat proliferasi dan *remodeling*.¹⁸ Pemberian kalsitriol diharapkan dapat membantu dalam pengobatan asma. Penelitian mengenai pengaruh kalsitriol terhadap jumlah eosinofil dan neutrofil sputum serta nilai VEP₁ asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol belum pernah dilakukan, tetapi terdapat penelitian tentang pengaruh defisiensi vitamin D terhadap asma. Pemberian kalsitriol pada asma diduga sebagai imunoregulator.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan VEP₁ pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang penelitian di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum pada penderita asma terkontrol sebagian terhadap pemberian kalsitriol?
2. Apakah terdapat perbedaan VEP₁ pada penderita asma terkontrol sebagian terhadap pemberian kalsitriol?

3. Apakah terdapat perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum pada penderita asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol?
4. Apakah terdapat perbedaan VEP₁ pada penderita asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan umum

Mengetahui dan menganalisis perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan VEP₁ pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol.

2. Tujuan khusus

- 2.1. Mengetahui dan menganalisis perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum pada penderita asma terkontrol sebagian terhadap pemberian kalsitriol.
- 2.2. Mengetahui dan menganalisis perbedaan VEP₁ pada penderita asma terkontrol sebagian terhadap pemberian kalsitriol.
- 2.3. Mengetahui dan menganalisis perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum pada penderita asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol.
- 2.4. Mengetahui dan menganalisis perbedaan VEP₁ pada penderita asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat teoritik

Mengetahui dan menjelaskan perbedaan hasil terhadap pemberian kalsitriol pada penderita asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol melalui pemeriksaan eosinofil, neutrofil sputum, dan VEP₁.

2. Manfaat praktis

Perbedaan perbaikan hasil terhadap pemberian kalsitriol menjadi dasar pertimbangan sebagai terapi tambahan untuk meminimalkan/mencegah terjadinya perburukan derajat kontrol asma serta memperbaiki faal paru penderita asma.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI DAN KLASIFIKASI ASMA

Definisi asma menurut GINA 2009 adalah suatu inflamasi kronik saluran napas dengan beberapa elemen selular memegang peranan penting. Inflamasi kronik tersebut bersama-sama dengan hipersensitivitas saluran napas menimbulkan episode *wheezing*, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk yang berulang terutama malam atau dini hari. Obstruksi saluran napas yang terjadi bersifat reversibel baik secara spontan atau dengan pemberian terapi.²

Risiko berkembangnya asma merupakan interaksi faktor pejamu dan lingkungan. Faktor pejamu yang mempengaruhi perkembangan asma yaitu genetik asma, alergi (atopi), hipereaktivitas bronkus, jenis kelamin, dan ras. Faktor lingkungan mempengaruhi individu dengan kecenderungan predisposisi asma berkembang menjadi asma yang menyebabkan terjadinya eksaserbasi dan atau menyebabkan gejala asma menetap. Faktor lingkungan dapat berupa alergen, sensitisasi lingkungan kerja, asap rokok, polusi udara, infeksi pernapasan, diet, status sosioekonomi, dan besarnya keluarga. Faktor lingkungan dan genetik masing-masing meningkatkan risiko penyakit asma. Paparan lingkungan meningkatkan risiko asma pada individu genetik asma.^{1,2}

Menurut GINA 2009 kriteria tingkat kontrol asma adalah:²

1. Asma terkontrol, didapatkan seluruh kriteria berikut:
 - Tidak ada (minimal) gejala harian asma.
 - Tidak ada keterbatasan aktivitas.
 - Tidak ada gejala malam.
 - Tidak ada (minimal) kebutuhan obat pelega.
 - Fungsi paru normal.

2. Asma terkontrol sebagian, dalam beberapa minggu didapatkan ≤ 2 kriteria berikut:
 - Lebih dari atau sama dengan 2 kali gejala harian asma setiap minggu.
 - Terdapat beberapa keterbatasan aktivitas.
 - Terdapat beberapa gejala malam.
 - Lebih dari atau sama dengan 2 kali kebutuhan obat pelega.
 - $VEP_1 < 80\%$ prediksi atau nilai terbaik.
3. Asma tidak terkontrol, dalam beberapa minggu didapatkan 3 atau lebih kriteria asma terkontrol sebagian.

B. SEL-SEL YANG TERLIBAT INFLAMASI PADA ASMA

Inflamasi kronik saluran napas pada asma diperantarai oleh elemen selular, khususnya sel mast, eosinofil, limfosit T, makrofag, neutrofil, sel dendritik, dan sel epitel.^{1,2} Masing-masing elemen selular tersebut dijelaskan sebagai berikut:

1. Limfosit T

Limfosit diproduksi oleh sumsum tulang dan mengalami maturasi di timus. Sel limfosit T umumnya berperan pada inflamasi, aktivasi makrofag dalam fagositosis, serta aktivasi dan proliferasi sel B dalam produksi antibodi. Subset sel T terdiri atas sel *cluster differentiation* (CD)4⁺ (T helper), CD8⁺ (sitotoksik), dan sel *natural killer* (NK). Sel T *helper* mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikroba dan sel *cytotoxic T lymphocyte* (CTL/Tc) yang membunuh sel terinfeksi mikroba dan mengeliminasi reservoir infeksi.^{19,20} Limfosit T yang berperan pada asma adalah limfosit T-CD4⁺ *subtype* Th₂. Limfosit T ini berperan sebagai *orchestra* inflamasi saluran napas dengan mengeluarkan sitokin antara lain IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, dan GM-CSF.^{1,4,21-23}

Sel T *mature* yang meninggalkan timus namun belum terpajan dengan antigen disebut sel T naif. Sel T naif yang terpajan dengan antigen, diikat melalui *major histocompatibility complex* (MHC) dan dipresentasikan oleh

antigen presenting cells (APC) atau rangsangan sitokin spesifik yang akan berkembang menjadi subset sel T berupa CD4⁺ dan CD8⁺ dengan fungsi efektor yang berlainan. Sel T CD4⁺ (Th₀) mengenal antigen yang dipresentasikan bersama MHC-II oleh APC dan berkembang menjadi subset sel efektor Th₁ atau sel Th₂ yang tergantung dari sitokin lingkungan. Atas pengaruh sitokin IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13 yang dilepas sel mast yang terpajan dengan antigen, Th₀ berkembang menjadi sel Th₂ yang merangsang sel B untuk meningkatkan produksi antibodi. Kebanyakan sel T *helper* adalah CD4⁺ yang mengenal antigen dan dipresentasikan di permukaan sel APC serta berhubungan dengan molekul MHC-II.¹⁹

2. Sel mast

Sel mast berasal dari sumsum tulang dan beredar di sirkulasi sebagai sel mononuklear CD-34. Sel mast kemudian bermigrasi ke jaringan mukosa dan submukosa saluran napas serta mengalami maturasi spesifik jaringan. Sel mast mengandung proteoglikan yang berperan pada *remodeling*, diferensiasi, proliferasi, adhesi dan motilitas sel-sel radang, serta morfogenesis jaringan saluran napas. Sitokin yang dihasilkan sel mast antara lain adalah IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, *interferon gamma* (IFN- γ), dan TNF- α .^{1,21-23}

3. Makrofag

Sel monosit akan berubah menjadi makrofag dan diaktivasi oleh alergen melalui reseptor *immunoglobulin E* (IgE) afinitas rendah. Makrofag membuat dan mensekresi *activator plasminogen* dan segolongan *metalloproteinase* yang dapat merusak komponen matriks ekstraselular saluran napas seperti elastase. Makrofag melepaskan berbagai mediator antara lain *leucotrien B4* (LTB₄), prostaglandin F₂ (PGF₂), PAF, IL-1, IL-8, IL-10, GM-CSF, dan TNF- α . Dalam proses *remodeling* saluran napas, sel ini melepaskan *platelet derived growth factors* (PDGF), *basic fibroblast growth factor* (β -FGF), dan *transforming growth factor- β* (TGF- β).^{1,10,21-23}

4. Neutrofil

Neutrofil merupakan sel fagosit polimorfonuklear yang berjumlah sekitar 70% dari jumlah leukosit yang beredar di sirkulasi. Neutrofil dapat hidup di jaringan selama 2-3 hari. Neutrofil merupakan suatu sel yang telah mencapai diferensiasi akhir, tidak melakukan sintesis protein dan hanya sebagai efektor reaksi inflamasi melalui fungsi fagositosis, pelepasan zat sitotoksik serta *performed enzym*. Neutrofil diduga menyebabkan kerusakan epitel akibat melepaskan bahan-bahan metabolit oksigen, protease, dan bahan kationik. Neutrofil menghasilkan sitokin dan kemokin seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , serta berperan pada asma akut dan kronik.^{1,10,13,21-23}

5. Sel dendritik

Sel dendritik (dendritic cells/DCs) adalah sel fagosit mononuklear yang merupakan sel terpoten dari semua jenis APC yaitu sel yang menyajikan antigen ke sel T. *Antigen presenting cell* berinteraksi dengan sel T melalui berbagai molekul adhesi dan ligannya. Sel dendritik berasal dari sel sumsum tulang atau dari prekursor monosit dalam darah atau dari monosit sendiri. Alternatif prekursor sel dendritik adalah dalam timus yang dapat menjadi sel dendritik, sel T, dan sel NK. Sel dendritik akan bermigrasi ke jaringan limfe lokal dibawah pengaruh GM-CSF. Sel dendritik ditemukan dengan jumlah < 0,1% dalam darah.^{20,21}

6. Basofil

Sel basofil dilepaskan dari sumsum tulang ke sirkulasi menuju jaringan saluran napas sehingga terlihat dalam proses inflamasi. Basofil melepaskan histamin dan berperan pada asma fase lambat. Didapatkan sedikit peningkatan basofil pada saluran napas penderita asma setelah pajanan alergi. Basofil lebih banyak berperan pada inflamasi akibat rhinitis dibanding peranannya pada inflamasi akibat asma.^{1,10,21,23}

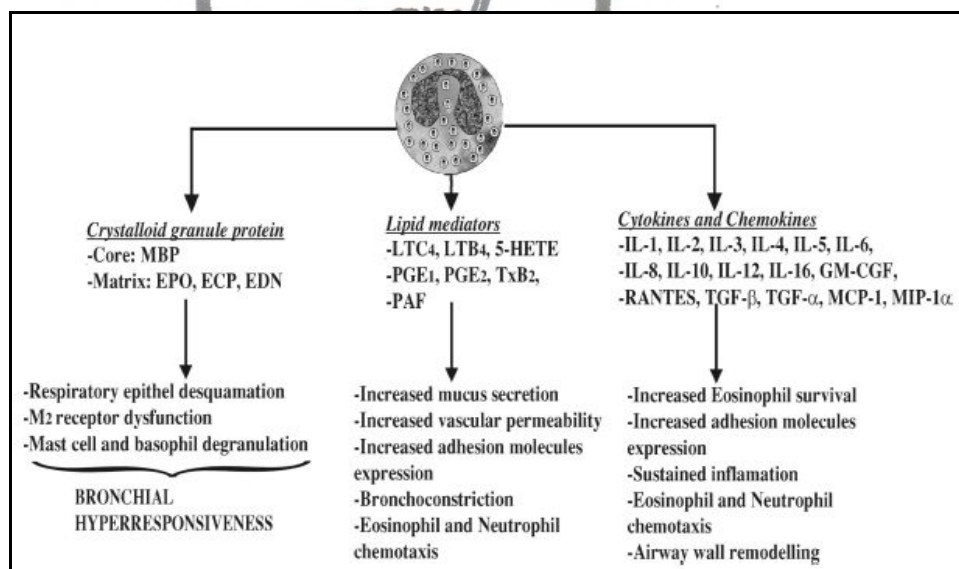
7. Eosinofil

Eosinofil merupakan leukosit polimorfonuklear, mengandung protein spesifik eosinofil dalam granula sitoplasmik dengan jumlah 2-5% dari leukosit yang beredar di sirkulasi. Eosinofil merupakan derivat granulosit dari sumsum tulang.²⁴ Eosinofil terdiri atas dua tipe granula intra-sitoplasmik yaitu granula besar yang ditandai adanya elektron matriks kristaloid padat berisi protein kationik dan granula amorf kecil yang terdiri dari *arylsulfatase* dan asam fosfatase.^{25,26} Eosinofil matur setelah 2-6 hari akan meninggalkan sumsum tulang dan masuk dalam sirkulasi darah sebelum ke jaringan target. Eosinofil dapat bertahan hidup di jaringan selama 4-10 hari.^{25,27}

Eosinofil dapat berperan sebagai sel efektor tingkat akhir dan memiliki peran khusus dalam mekanisme pertahanan pejamu. Eosinofil kadang dapat membahayakan pejamu karena melepaskan protein-protein spesifik yang memiliki potensi sitotoksik terhadap jaringan sehingga menyebabkan proses patologis. Protein spesifik ini diantaranya membentuk *charcot-leyden crystals* yaitu kristal bi-piramidal yang keberadaannya di sputum dan jaringan merupakan penanda penyakit berhubungan dengan eosinofilia.²⁷

Eosinofil mengandung granula yang menyimpan mediator inflamasi toksik dan disintesis setelah terjadi interaksi aktivasi sel. Granula tersebut mengandung inti kristaloid yang terdiri dari *major basic protein* (MBP), *eosinophil cationic protein* (ECP), *eosinophil derived neurotoxin* (EDN), dan *eosinophil peroxidase* (EPO). Eosinofil memproduksi sejumlah *leucotrien C4* (LTC4) dan PAF yang menyebabkan kontraksi otot polos saluran napas, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, sekresi mukus, dan peningkatan *recruitment* eosinofil. Beberapa mediator eosinofil yang berperan penting dalam patogenesis asma adalah substansi P, *calcitonin gene related peptide* dan neurokinin A.^{7,12}

Eosinofil dalam darah merupakan penanda inflamasi secara tidak langsung pada saluran napas penderita asma. Jumlah eosinofil mencerminkan aktivitas asma, dapat digunakan untuk menentukan dosis steroid dan deteksi dini eksaserbasi. Eosinofil yang teraktivasi memicu kontraksi otot polos saluran napas, meningkatkan mikrovaskular, dan menginduksi hipereaktivitas bronkus.^{7,12} Peran eosinofil pada asma seperti terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Peran eosinofil pada asma.

Keterangan: MBP= *major basic protein*, ECP= *eosinophil cationic protein*, EDN= *eosinophil derived neurotoxin*, EPO= *eosinophil peroxidase*, LTC₄= *leucotrien C4*, PAF= *platelet activating factor*, IL= *interleukin*, RANTES= *regulation on activation normal T cell expressed and secreted*, TGF= *transforming growth factor*, MCP-1= *monocyte chemotactic protein-1*.

Dikutip dari (7)

Sitokin IL-3, IL-5, dan GM-CSF merangsang perkembangan dan aktivasi eosinofil. Eosinofil yang beredar dalam sirkulasi sebagai hasil dari empat proses fisiologis yaitu diferensiasi sel progenitor dan proliferasi eosinofil dalam sumsum tulang, interaksi antara eosinofil dan sel endotelial vaskular

(rolling, adhesi, migrasi), kemoatraksi eosinofil ke lokasi dan aktivasi, serta destruksi.^{7,12,28}

8. Sel epitel dan fibroblas

Sel struktural saluran napas termasuk epitel, sel endotel, miofibroblas, dan fibroblas merupakan sumber penting mediator inflamasi seperti sitokin dan mediator lipid pada respons inflamasi kronik. Pada penderita asma jumlah miofibroblas dibawah membran basal retikular akan meningkat. Miofibroblas menyebabkan penebalan membran basal retikular.^{1,10,21,29}

9. Sitokin

Sitokin adalah polipeptida yang diproduksi oleh tubuh sebagai respons terhadap rangsang mikroba dan antigen lainnya serta berperan sebagai mediator pada reaksi imun maupun inflamasi. Sitokin dapat memberikan efek langsung dan tidak langsung. Efek langsung yaitu lebih dari satu efek terhadap berbagai jenis sel (pleitropik), autoregulasi (fungsi autokrin), terhadap sel yang letaknya tidak jauh (fungsi parakrin). Efek tidak langsung yaitu menginduksi ekspresi reseptor untuk sitokin lain dalam merangsang sel (sinergisme), mencegah ekspresi reseptor atau produksi sitokin (antagonisme).¹⁹

Sekresi sitokin terjadi cepat dan hanya sebentar. Kerjanya sering pleitropik (satu sitokin bekerja terhadap berbagai jenis sel yang menimbulkan berbagai efek) dan *redundant* (berbagai sitokin menunjukkan efek yang sama). Oleh karena itu efek antagonis satu sitokin tidak akan menunjukkan hasil nyata karena ada kompensasi sitokin lain.¹⁹

Sitokin sering berpengaruh terhadap sintesis dan efek sitokin yang lain. Efek sitokin dapat lokal maupun sistemik. Sinyal luar mengatur ekspresi reseptor sitokin atau respons sel terhadap sitokin. Efek sitokin terjadi melalui ikatan dengan reseptornya pada membran sel sasaran. Respons selular pada kebanyakan sitokin terdiri atas perubahan ekspresi gen

terhadap sel sasaran yang menimbulkan ekspresi fungsi baru dan kadang proliferasi sel sasaran.¹⁹

Proses inflamasi saluran napas diatur oleh interaksi sitokin dan *growth factor* yang disekresi tidak hanya oleh sel inflamasi tetapi juga oleh komponen jaringan diantaranya sel epitel, fibroblas, dan sel otot polos.³⁰ Secara keseluruhan sitokin dapat dikelompokkan sebagai:⁴

- a. Sitokin Th₂ seperti IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13.
- b. Sitokin proinflamasi diantaranya TNF- α dan IL-1 β .
- c. Kemokin seperti *regulation on activation normal T cell expressed and secreted* (RANTES), eotaksin, dan *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1).
- d. *Growth factor* seperti TGF- β dan *epidermal growth factor*.

Sitokin Th₂ yang terlibat dalam proses inflamasi saluran napas pada asma meliputi:

Interleukin-4

Interleukin-4 merupakan sitokin utama dalam patogenesis respons alergi. Hal tersebut berhubungan dengan sekresi IgE oleh limfosit B. Respons imun yang dimediasi oleh IgE ditingkatkan oleh IL-4 melalui kemampuannya memperbaiki reseptor IgE di permukaan sel. Reseptor tersebut antara lain reseptor IgE dengan afinitas rendah (Fc ϵ R1I) pada limfosit B dan sel mononuklear, serta reseptor IgE dengan afinitas tinggi terhadap sel mast dan basofil. Aktivasi sel mast tergantung IgE yang dirangsang oleh IL-4 dan berperan penting dalam perkembangan reaksi alergi tipe cepat. Mekanisme lain dimana IL-4 menyebabkan obstruksi saluran napas adalah melalui induksi gen musin dan hipersekresi mukus. Interleukin-4 meningkatkan ekspresi eotaksin dan sitokin inflamasi yang lain dari fibroblas yang akan menyebabkan inflamasi dan *airway remodeling*.³¹

Aktivitas IL-4 yang penting dalam merangsang inflamasi pada pasien asma adalah melalui rangsangan *vascular cell adhesion molecule -1* (VCAM-1) pada endotelial vaskular.³² Melalui interaksi VCAM-1 dan IL-4 secara langsung menyebabkan migrasi limfosit T, monosit, basofil, dan eosinofil ke daerah inflamasi. Interleukin-4 juga menghambat apoptosis eosinofil dan menyebabkan inflamasi eosinofilik dengan merangsang kemotaksis dan aktivasi eosinofil melalui peningkatan ekspresi eotaksin.³³ Aktivitas biologis IL-4 yang penting dalam perkembangan inflamasi alergi adalah kemampuannya mengendalikan diferensiasi sel limfosit T *helper* tipe Th₀ menjadi Th₂. Sel Th₂ ini bisa mensekresikan IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13 tetapi tidak bisa mensekresikan IFN- γ .³⁴

Interleukin-5

Peran utama IL-5 adalah dalam hal maturasi eosinofil di sumsum tulang dan pelepasannya ke darah. Interleukin-5 pada manusia bekerja hanya pada eosinofil dan basofil yang akan menyebabkan maturasi, pertumbuhan, aktivasi dan kemampuan hidupnya.⁴ Penderita asma atopi mempunyai peningkatan ekspresi sitokin tipe Th₂ (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, dan GM-CSF) pada cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) maupun biopsi bronkus dibanding dengan orang normal, tetapi tidak ada perbedaan dalam ekspresi sitokin Th₁. Penderita asma atopi berhubungan dengan aktivitas IL-3, IL-4, IL-5, dan GM-CSF.³⁵ Gen mRNA IL-5 juga ditemukan pada eosinofil dan sel mast jaringan yang teraktivasi pada pasien dermatitis alergi, rhinitis alergi, dan asma. Hal ini meningkatkan dugaan bahwa IL-5 terdapat pada penderita atopi.⁴

Interleukin-5 merupakan sitokin utama yang mengaktifkan eosinofil pada respons tipe lambat setelah pajanan antigen. Interleukin-5 merupakan sitokin penting dalam *recruitment* dan *survival* eosinofil. Sebaliknya IL-5 tidak penting dalam respons inflamasi tipe cepat pada pasien asma. Interleukin-5 tidak didapatkan di cairan BAL pada pasien asma ringan

segera setelah terpajan alergen. Interleukin-5 juga berperan penting dalam *recruitment* eosinofil dari darah ke jaringan. Interleukin-5 juga merangsang aktivasi eosinofil yang berada di jaringan yang mengalami inflamasi.³⁴

Interleukin-13

Kadar IL-13 juga meningkat pada pasien asma dan mempunyai aktivitas biologis yang sangat mirip dengan IL-4. Hal ini bisa dilihat dari struktur reseptornya. Terdapat bukti bahwa kloning *deoxyribo nucleid acid* (DNA) terhadap IL-13 memperlihatkan bahwa reseptor IL-4 rantai α merupakan komponen reseptor IL-13. Pemberian antagonis reseptor IL-4 dapat menghambat reseptor IL-4 maupun IL-13.³⁶ Peran IL-13 terhadap asma diantaranya adalah:

- a. Fungsinya overlap dengan IL-4.
- b. Merangsang sel B untuk mensintesis Ig E.
- c. Mengatur ekspresi Fc ϵ R2 (reseptor Ig E dengan afinitas rendah).
- d. Mengatur dalam penurunan produksi sitokin proinflamasi (TNF- α dan IL-1 β), kemokin (RANTES), dan IL-12.
- e. Mengatur peningkatan ekspresi VCAM-1 tetapi bukan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1).
- f. Meningkatkan *survival* eosinofil.
- g. Kemotaksis dan aktivasi fibroblas.
- h. Merangsang produksi mukus.

Interleukin-9

Interleukin-9 dihasilkan oleh Th₂ dan eosinofil. Interleukin-9 merangsang proliferasi sel T yang telah teraktivasi, meningkatkan produksi IgE dari sel B, merangsang proliferasi dan diferensiasi sel mast, dan merangsang ekspresi kemokin CC di sel epitel paru. Interleukin-9 berperan dalam hiperplasia sel goblet dan perkembangan sel mast.³⁷ Pengaruh IL-9 terhadap asma adalah:³⁶

- a. Merangsang proliferasi sel T yang teraktivasi.
- b. Meningkatkan produksi imunoglobulin E.
- c. Mengatur rantai α pada reseptor Fc ϵ R2.
- d. Meningkatkan ekspresi IL-5, diferensiasi, dan *survival* eosinofil.
- e. Merangsang proliferasi dan diferensiasi sel mast.
- f. Merangsang ekspresi kemokin CC pada epitel paru.

Inflamasi saluran napas tidak hanya dirangsang oleh peningkatan ekspresi sitokin Th₂ tetapi juga oleh penurunan ekspresi sitokin yang berlawanan sebagai sitokin imunomodulator. Sel Th₀ berdiferensiasi menjadi subset sel Th₁ dan Th₂ sebagai respons terhadap antigen, dan kostimulasi antigen. Diferensiasi sel Th₀ ke Th₁ merupakan respons terhadap infeksi mikroba atau atas pengaruh aktivasi sel NK, rangsangan antigen bakteri intraselular. Sitokin IFN- γ yang dihasilkan oleh Th₁ akan menghambat diferensiasi Th₀ menjadi Th₂. Sitokin imunomodulator penting yang terlibat pada asma yaitu IL-12, IL-18, IFN- γ , dan IL-10.⁴

Interleukin-12, interleukin-18, dan interferon gamma

Ekspresi IL-12 menunjukkan penurunan pada biopsi bronkus pasien asma. Interleukin-12 dihasilkan oleh APC yang berperan penting dalam diferensiasi Th₁/Th₂ selama presentasi antigen primer. Sel APC utama yang terlibat dalam proses sensitisasi aeroalergen adalah sel dendritik di epitel saluran napas. Sel dendritik menunjukkan *uptake* antigen yang tinggi tetapi mempunyai kapasitas yang rendah sebagai APC. Penelitian pada binatang menunjukkan bahwa pemberian IL-12 selama proses sensitisasi primer akan menekan perkembangan Th₂ yang diinduksi alergen. Interleukin-5 merangsang produksi IFN- γ , dan menurunnya produksi IL-5 akibat pelepasan IL-10.³⁸

Interleukin-12 dan IL-18 mempunyai kerja yang sinergis. Interleukin-18 disekresi oleh makrofag dan dikatakan sebagai IFN- γ *releasing factor*. Tidak adanya IL-18 akan meningkatkan eosinofilia yang diinduksi oleh

antigen. Interleukin-12 dan IL-18 bekerja sinergis dalam merangsang IFN- γ dan menghambat sintesis IgE yang tergantung IL-4. Hal tersebut akan menghambat hiperesponsivitas saluran napas yang diinduksi alergen.³⁸

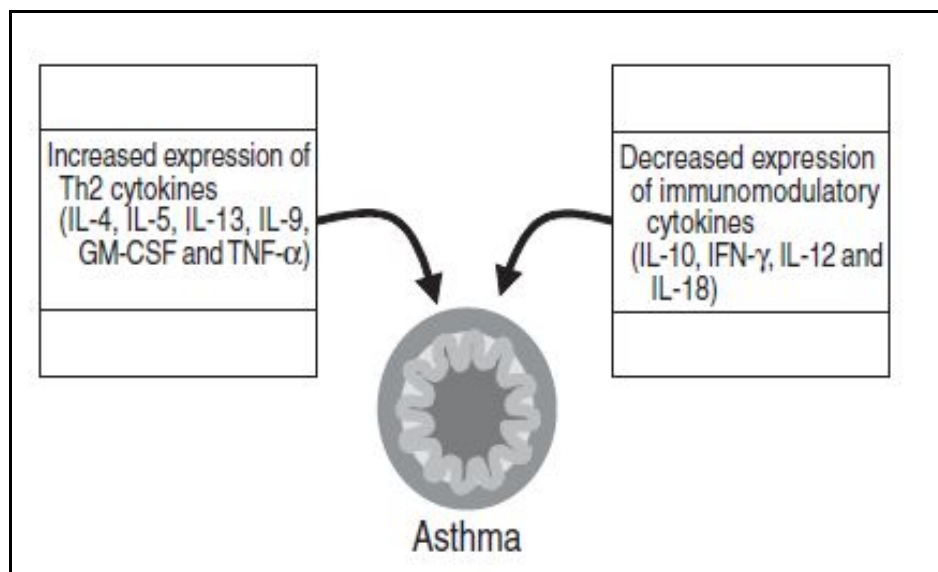
Interleukin-10

Interleukin-10 merupakan sitokin yang mempunyai potensi untuk menurunkan proses inflamasi yang diatur oleh Th₁ maupun Th₂. Interleukin-10 juga mempunyai efek menguntungkan dalam *airway remodeling*. Sitokin IL-10 menurunkan sintesis kolagen tipe I dan proliferasi otot polos vaskuler.³⁹ Efek IL-10 terhadap respons saluran napas masih kontradiksi.⁴ Satu penelitian menunjukkan bahwa IL-10 menurunkan respons saluran napas, tetapi penelitian lain mendapatkan bahwa IL-10 menaikkan respons saluran napas yang diinduksi alergen meskipun terdapat penurunan *recruitment* eosinofil.^{40,41}

Interleukin-10 awalnya digambarkan sebagai faktor penghambat sintesis sitokin yang menghambat ekspresi berbagai sitokin inflamasi (TNF- α , IL-1 β , GM-CSF) dan kemokin sebak enzim-enzim inflamasi (inducible nitric oxide synthase/iNOS, cyclooxygenase-2/COX-2). Interleukin-10 mempunyai efek antiinflamasi yang luas dengan menghambat *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). Terdapat bukti bahwa sekresi IL-10 dan transkripsi gen yang rusak pada makrofag dan monosit penderita asma dapat mengakibatkan peningkatan efek inflamasi dan dapat menentukan tingkat keparahan asma.²⁹

O'Garra et al^{Dikutip dari (42)} menyatakan bahwa IL-10 mempunyai efek imunosupresi yang luas dan antiinflamasi yang relevan dalam menghambat patologi asma. Interleukin-10 adalah inhibitor yang poten terhadap produksi sitokin proinflamasi dan beraksi pada APC untuk memperkecil aktivasi sel T, termasuk Th₂ sehingga menghambat respons asma.^{25,43-45} Sejumlah penelitian tentang IL-10 telah dilakukan terhadap penderita alergi dan asma dibandingkan dengan individu sehat.⁴² John dkk^{Dikutip dari (42)}

melaporkan bahwa terdapat reduksi IL-10 mRNA dan protein serta peningkatan sejumlah sitokin proinflamasi dari cairan *bronchoalveolar lavage* dan dalam makrofag alveolar pasien asma dibanding orang sehat. Sitokin yang terlibat dalam patogenesis asma dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Sitokin yang terlibat dalam patogenesis asma.

Dikutip dari (4)

C. PATOGENESIS ASMA

Asma merupakan penyakit inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan beberapa sel, menyebabkan pelepasan mediator seperti histamin dan leukotrien yang dapat mengaktivasi sel target saluran napas sehingga terjadi bronkokonstriksi, kebocoran mikrovaskular, edema, hipersekresi mukus, dan stimulasi refleks saraf. Inflamasi saluran napas pada asma merupakan proses yang sangat kompleks, melibatkan faktor genetik, antigen, berbagai sel inflamasi, interaksi antar sel, dan mediator yang membentuk proses inflamasi kronik dan *remodeling*.^{10,29}

Proses inflamasi pada asma bersifat kompleks dan heterogen. Sel Th₂ berperan penting dalam manifestasi klinis asma dengan melepaskan IL-4 dan IL-

commit to user

13 yang memicu sel plasma memproduksi IgE. Interleukin-5 memicu inflamasi dan kerusakan saluran napas melalui eosinofil. Inflamasi terdapat pada berbagai derajat asma baik pada asma intermiten maupun asma persisten. Inflamasi dapat ditemukan pada berbagai bentuk asma seperti asma alergi, non alergi, asma kerja, dan asma yang dicetuskan oleh aspirin.^{1,46}

Sel-sel inflamasi yang terlibat dalam asma adalah sel limfosit, eosinofil, basofil, neutrofil, makrofag, dan sel mast. Limfosit T yang berperan pada asma adalah limfosit T-CD4⁺ *subtype* Th₂. Limfosit T mengeluarkan sitokin antara lain IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 dan GM-CSF. Pembentukan eosinofil di sumsum tulang diatur oleh IL-5 dan GM-CSF. Basofil dilepaskan dari sumsum tulang ke sirkulasi menuju jaringan saluran napas. Neutrofil berperan sebagai efektor reaksi inflamasi melalui fungsi fagositosis, pelepasan zat sitotoksik, serta *performed enzym*. Neutrofil juga menghasilkan sitokin dan kemokin seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF- α . Neutrofil berperan pada asma akut dan kronik. Makrofag membuat dan mensekresi *activator plasminogen* dan *metalloproteinase* yang dapat merusak komponen matriks ekstraselular saluran napas. Sedangkan sel mast berasal dari sumsum tulang dan beredar di sirkulasi sebagai sel mononuklear CD34.^{1,21-23}

Inflamasi asma dibagi menjadi inflamasi akut dan inflamasi kronik. Inflamasi akut terdiri dari reaksi fase cepat dan reaksi fase lambat.

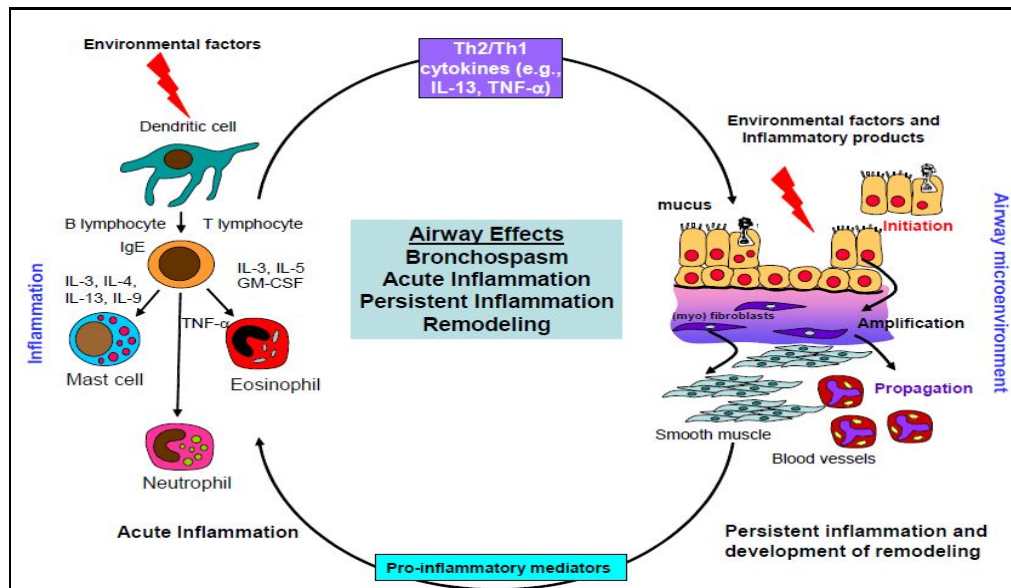
1. Reaksi fase cepat

Reaksi fase cepat ditandai dengan aktivasi sel mast dan makrofag saluran napas. Sel teraktivasi mengeluarkan mediator proinflamasi antara lain histamin dan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menginduksi kontraksi otot polos bronkus, sekresi mukus, dan vasodilatasi. Mediator inflamasi menyebabkan kebocoran mikrovaskular sehingga terjadi eksudasi plasma dan menyebabkan penurunan integritas sel dan klirens mukus sehingga terjadi obstruksi saluran napas.^{1,21,46}

2. Reaksi fase lambat

Reaksi fase lambat terjadi 6-9 jam setelah provokasi antigen yang mengaktivasi eosinofil, sel T limfosit CD4⁺, basofil, neutrofil, dan makrofag. Sel Th₂ berperan penting dalam fase ini. Reaksi fase ini dapat berlanjut menjadi inflamasi kronik yang lebih kompleks. Inflamasi kronik melibatkan berbagai sel inflamasi dan sel saluran napas. Mediator proinflamasi, mediator sitotoksik, dan sitokin menyebabkan kebocoran vaskular, hipersekresi mukus, kontraksi otot polos, pengelupasan epitel, serta hipereaktivitas bronkus. Proses *remodeling* dapat terjadi melalui pelepasan sitokin dan *growth factor* CD34.^{1,21,22}

Inflamasi kronik pada asma mengikuti ekspresi protein inflamasi yang multipel (sitokin, enzim, reseptor, molekul adhesi). Dalam beberapa kasus, protein inflamasi diinduksi oleh faktor transkripsi, yaitu faktor ikatan DNA yang meningkatkan transkripsi dari seleksi target gen. Satu faktor transkripsi yang memainkan peranan dalam asma adalah NF- κ B yang dapat diaktivasi oleh banyak rangsangan termasuk aktivator protein C kinase, oksidan, dan sitokin proinflamasi (seperti IL-1 β dan TNF- α).²⁹ Proses inflamasi pada asma terdapat pada gambar 3.



Gambar 3. Proses inflamasi pada asma.

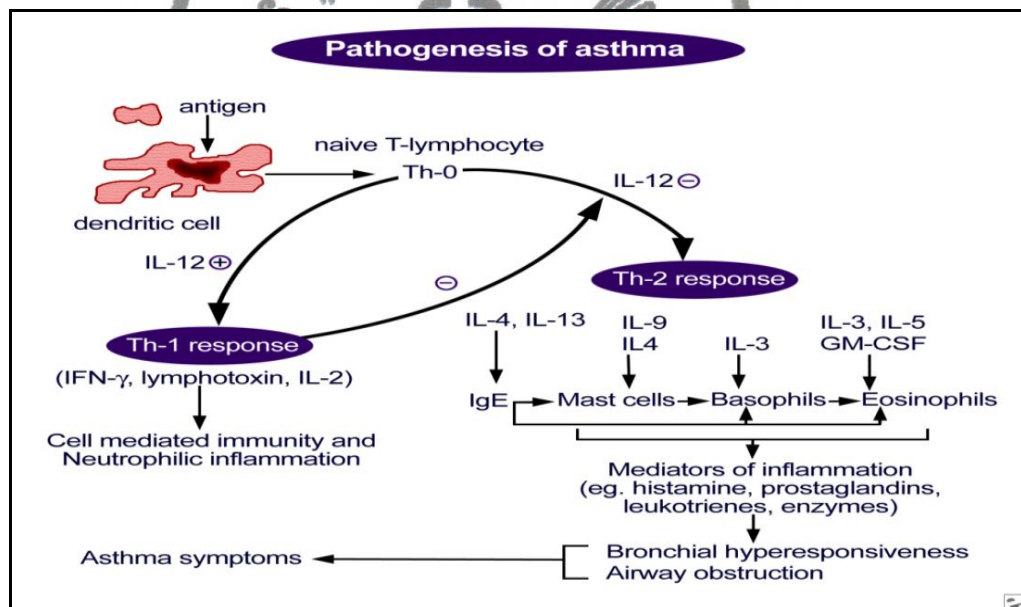
Keterangan: IL= interleukin, GM-CSF= *granulocyte monocyte- colony stimulating factor*, IgE= imunoglobulin E.

Dikutip dari (46)

Sistem imun dibagi menjadi 2 yaitu imunitas humoral dan selular. Imunitas humoral ditandai produksi dan sekresi antibodi spesifik oleh sel limfosit B, sedangkan imunitas selular diperankan oleh sel limfosit T. Sel limfosit T mengontrol fungsi limfosit B dan meningkatkan proses inflamasi melalui aktivitas sitotoksik CD8 dan mensekresi berbagai sitokin.¹⁰

Respons imun dimulai dengan aktivasi sel T oleh antigen melalui sel dendritik yang merupakan APC. *Antigen presenting cell* mempresentasikan antigen/alergen kepada sel limfosit T dengan bantuan MHC kelas II. Sel limfosit T akan membawa ciri antigen spesifik, teraktivasi dan berdiferensiasi, serta berproliferasi. Limfosit T spesifik (Th_2) dan produknya akan mempengaruhi dan mengontrol limfosit B dalam memproduksi imunoglobulin. Interaksi antigen pada limfosit B dan limfosit T spesifik akan menyebabkan limfosit B memproduksi IgE spesifik. Paparan ulang alergen yang sama akan meningkatkan IgE spesifik. Imunoglobulin E spesifik akan berikatan dengan sel-sel yang

mempunyai reseptor IgE seperti sel mast, basofil, eosinofil, makrofag, dan platelet. Alergen yang berikatan dengan sel inflamasi akan menyebabkan sel teraktivasi dan berdegranulasi mengeluarkan mediator yang berperan pada reaksi inflamasi. Limfosit T yang telah teraktivasi akan mengeluarkan sitokin IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, dan GM-CSF. Sitokin bersama sel inflamasi yang lain akan saling berinteraksi sehingga akan terjadi proses inflamasi yang kompleks, degranulasi eosinofil, pengeluaran berbagai protein toksik yang merusak epitel saluran napas dan menyebabkan hipersensitivitas saluran napas.⁴⁷ Patogenesis asma terlihat pada gambar 4.



Gambar 4. Patogenesis asma.

Keterangan: Th= T *helper*, IL= interleukin, IgE= imunoglobulin E, IFN-γ= *interferon gamma*.

Dikutip dari (48)

D. PATOLOGI ASMA

Asma stabil ditandai adanya inflamasi dinding saluran napas, akumulasi abnormal dari eosinofil, limfosit, sel mast, makrofag, sel dendritik, dan miofibroblas. Mediator inflamasi dan protein disekresi sel ini dan sel-sel lain

commit to user

yang berperan secara langsung maupun tidak langsung terhadap perubahan struktur dan fungsi saluran napas. Perubahan struktural ditemukan pada lapisan epitel maupun submukosa. Perubahan struktural meliputi deposisi kolagen pada subepitel, hiperplasia dan atau hipertrofi sel goblet, sel kelenjar submukosa, sel otot polos, serta sel pembuluh darah.⁴⁶ Beberapa perubahan patologi yang terjadi pada asma antara lain:^{8,9}

1. Perubahan epitelial

Kerusakan epitel saluran napas merupakan karakteristik prominen asma. Perubahan epitel lain adalah metaplasia skuamosa, yang berakibat regenerasi epitel. Peningkatan deskuamasi epitel menyebabkan peningkatan kepekaan saluran napas.⁹

2. Inflamasi eosinofilik

Tanda patologis asma adalah peningkatan jumlah eosinofil teraktivasi pada epitel dan submukosa saluran napas. Jumlah eosinofil darah tepi meningkat namun eosinofilia darah tepi bukanlah indikator spesifik untuk asma, tidak seperti eosinofilia sputum.⁸

3. Perubahan subepitelial

Peningkatan jumlah kolagen tipe III dan V, maupun *fibronectin* dan *tenascin* terdeposisi segera di bawah epitel bronkial pada saluran napas penderita asma. Protein struktural ini berbeda dari protein membran basalis yaitu kolagen IV dan laminin, sehingga fibrosis subepitelial pada penderita asma bukan penebalan dari membran basalis namun lebih pada deposisi lapisan kolagen interstisial di bawahnya. Sumber protein struktural ini adalah miofibroblas yang jumlahnya meningkat pada asma.^{8,23}

Jumlah dan ukuran pembuluh darah bronkial meningkat pada asma, dimana pembuluh darah memiliki peranan penting dalam pengaturan diameter saluran napas karena peningkatan volume vaskular menyebabkan mukosa membengkak dan menyempitkan lumen saluran napas. Beberapa mediator inflamasi menyebabkan vasodilatasi, sebuah respons yang diikuti dengan

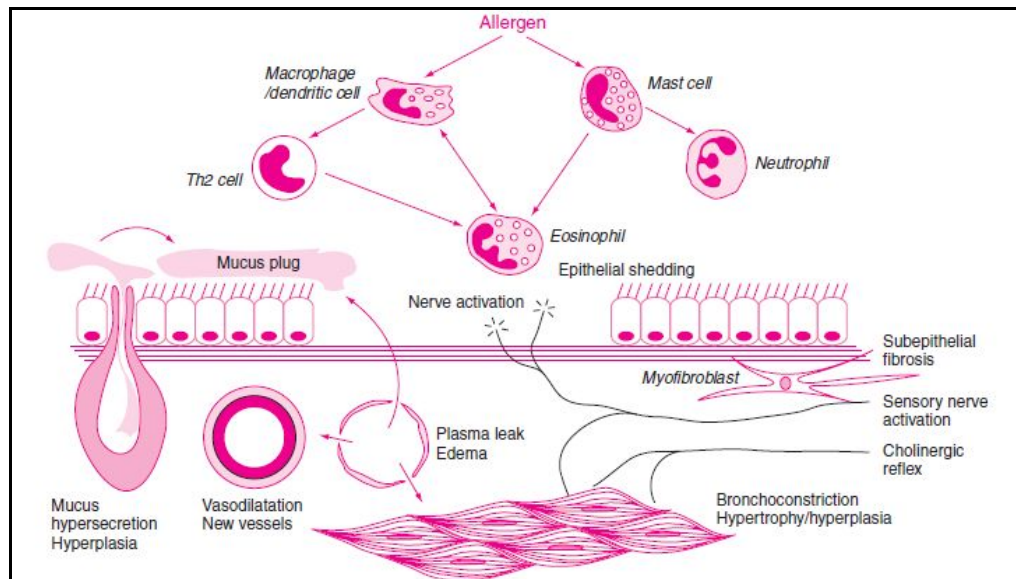
peningkatan permeabilitas venula, ekstrasvasasi plasma dan edema saluran napas. Otot polos saluran napas mengalami hipertrofi dan hiperplasia pada asma, walaupun luas perubahan ini sangat bervariasi di antara pasien asma. Hiperplasia tampak mendominasi dibandingkan hipertrofi sebagai abnormalitas dari otot polos saluran napas pada asma, dengan jumlah sel otot polos meningkat 2-3 kali di atas normal.⁸

4. Perubahan pada mukus saluran napas

Sel goblet merupakan sel penghasil mukus utama pada permukaan sel epitel dan berperan dalam pertahanan lini pertama dari saluran napas. Hiperplasia sel goblet, hiperplasia kelenjar submukosa, dan metaplasia ditemukan pada asma. Perubahan sel goblet saluran napas kecil menyebabkan perluasan penyakit karena pembersihan mukus saluran napas kecil lebih sulit dibandingkan saluran napas yang besar. Peningkatan jumlah mukus saluran napas berperan khususnya terhadap gangguan *mucociliary clearance* terutama pada asma berat.⁹

E. PATOFISIOLOGI ASMA

Perubahan akibat inflamasi pada asma merupakan dasar kelainan faal paru.¹⁰ Perubahan akibat inflamasi dapat berupa kerusakan epitel saluran napas, fibrosis subepitel saluran napas, hiperplasia dan hipertrofi saluran napas, vasodilatasi pembuluh darah, kebocoran plasma, hipersekresi mukus, serta aktivasi saraf sensorik. Respons inflamasi kronik yang menghasilkan perubahan patofisiologi asma ditunjukkan pada gambar 5.



Gambar 5. Patofisiologi asma.

Dikutip dari (29)

Kerusakan epitel saluran napas diduga penting berkontribusi pada terjadinya hipersponsivitas saluran napas. Kerusakan epitel dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu: kehilangan fungsi pertahanan untuk melawan masuknya alergen, kehilangan enzim (neural peptidase) yang secara normal menurunkan mediator inflamasi, kehilangan faktor relaksasi, dan kerusakan saraf sensorik.²⁹

Fibrosis subepitel saluran napas dengan penimbunan kolagen berhubungan dengan obstruksi dan hipersponsivitas saluran napas yang terdapat pada penderita asma. Mekanisme penimbunan kolagen masih belum diketahui penyebabnya. Sitokin profibrotik termasuk TGF- β , *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan mediator seperti endotelin-1 dapat diproduksi sel epitel atau makrofag pada inflamasi saluran napas. Otot polos saluran napas pada penderita asma dapat menjadi hiperplasia dan hipertrofi sebagai hasil stimulasi faktor pertumbuhan seperti PDGF atau endotelin-1 yang dihasilkan sel inflamasi.²⁹

Mekanisme vasodilatasi pembuluh darah sebagai respons inflamasi pada penderita asma masih sedikit yang diketahui. Peningkatan aliran darah mukosa saluran napas yang menyebabkan peningkatan volume pembuluh darah mungkin

berkontribusi terhadap penyempitan saluran napas. Peningkatan stres menyebabkan tekanan ekspirasi tinggi sehingga transduksi gen dan produksi nitrogen oksida sintesa tipe III pada endotel meningkat. Kondisi ini menimbulkan peningkatan jumlah pembuluh darah sebagai hasil angiogenesis.²⁹

Peningkatan produksi mukus berperan dalam peningkatan viskositas *mucus plugs* yang dapat menyebabkan oklusi saluran napas penderita asma. Hal ini diakibatkan hiperplasia kelenjar submukosa dan peningkatan jumlah sel epitel goblet. Peningkatan respons sekresi ini mungkin akibat dari aktivitas mediator inflamasi pada kelenjar submukosa dan akibat dari stimulasi elemen saraf.²⁹

Kontrol saraf otonom pada saluran napas sangat kompleks. Selain mekanisme adrenergik dan kolinergik juga didapatkan aktivitas saraf non adrenergik non kolinergik (NANC) dan beberapa neuropeptida. Kerusakan kontrol saraf otonom mungkin berperan dalam hiperresponsivitas saluran napas pada penderita asma. Aktivitas saraf NANC diperankan oleh *substance P* dan *neurokinin A* melalui reseptor *neurokinin*. Mediator inflamasi seperti tromboksan dan prostaglandin-2 memfasilitasi pelepasan asetilkolin dari saraf kolinergik pada saluran napas dan juga mengaktifkan saraf sensorik yang menghasilkan refleks bronkokonstriksi kolinergik.²⁹

F. FAAL PARU PADA ASMA

Pemeriksaan faal paru pada asma dapat dilakukan mulai dari pemeriksaan yang sangat mudah dan sederhana sampai pemeriksaan yang rumit dan memerlukan sarana serta fasilitas yang lebih canggih. Pemeriksaan faal paru tidak hanya untuk kepentingan klinis tetapi juga untuk penelitian epidemiologis dan skrining. Pemeriksaan faal paru rutin dilakukan menggunakan spirometri.¹⁴ Pemeriksaan spirometri dapat mengukur beberapa parameter yaitu kapasitas vital (KV), kapasitas vital paksa (KVP), volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁), dan arus puncak ekspirasi (APE).^{14,15}

Volume ekspirasi paksa detik pertama merupakan volume udara ekspirasi detik pertama pada pengukuran KVP. Lama ekspirasi orang normal berkisar antara 4-5 detik. Orang normal dapat mengeluarkan udara pernapasan 80% dari kapasitas vitalnya pada detik pertama. Orang dewasa normal yang berumur antara 20-60 tahun, VEP_1 akan menurun kira-kira 28 ml setiap tahun. Teknik pengukuran VEP_1 dapat diukur dengan perasat yang sama dengan pengukuran KVP dan biasanya kedua pengukuran tersebut dilakukan sekaligus/bersamaan.¹⁴⁻¹⁷ Pada asma didapatkan peningkatan perbaikan $VEP_1 \geq 12\%$ dan ≥ 200 ml setelah uji bronkodilator.⁴⁹

G. KALSITRIOL

Kalsitriol merupakan bentuk metabolit aktif vitamin D, yang mempunyai nama lain 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃], dimana vitamin D dapat menghambat perkembangan penyakit autoimun, penyakit yang diperantarai sistem imun, dan infeksi. Vitamin D merupakan regulator sistem imun yang penting dan nutrisi esensial yang mempunyai efek imunoregulasi yang signifikan.⁵⁰

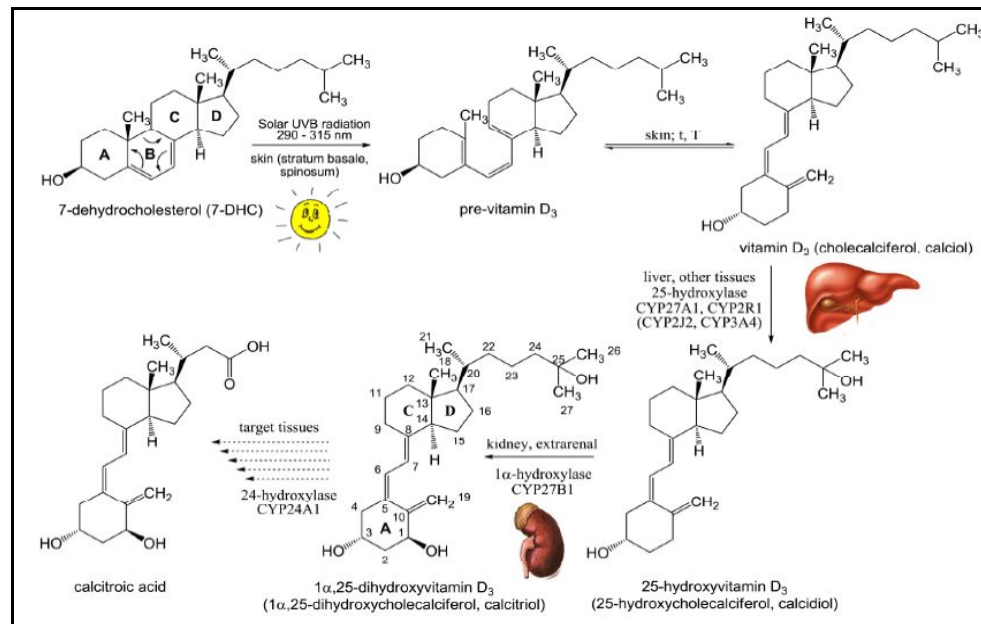
1. Biosintesis

Manusia mendapatkan vitamin D dari paparan sinar matahari, makanan, dan suplemen.⁵¹ Paparan sinar matahari merupakan sumber utama vitamin D pada manusia. Radiasi sinar ultraviolet B (UVB) memfotolisis *7-dehydro-cholesterol* di kulit menjadi previtamin D₃.⁵² Manusia mendapatkan 10% vitamin D dari makanan dan 90% dari sintesis setelah paparan sinar matahari. Epitel jaringan memiliki enzim *alpha-1-hydroxylase* yang mengubah sirkulasi 25OH vitamin D₃ menjadi bentuk aktif 1,25(OH)₂D₃ yang berikatan dengan reseptor vitamin D (VDRs).⁵²⁻⁵⁴

Pecahan cincin B pada provitamin D akan ditempati oleh *5,7-dienesterol* dengan bantuan sinar ultraviolet matahari menjadi previtamin D diikuti reaksi

isomerisasi *thermal* sehingga terbentuk vitamin D. Sumber vitamin D berasal dari makanan akan diserap pada bagian usus halus proksimal, kemudian vitamin D bersama dengan kilomikron diangkut ke dalam sistem limfatik yang akan dilepaskan dan masuk ke pembuluh darah (plasma). Vitamin D di dalam plasma darah dibawa oleh suatu protein transport yaitu *vitamin D-binding protein* (DBP), selanjutnya vitamin D ditransportasikan ke liver.^{55,56} Vitamin D di mikrosom/mitokondria liver dihidroksilasi pada posisi C-25 oleh *cytochrome P450 vitamin D 25 hydroxylase* (termasuk CYP2R1, CYP2D11 dan CYP2D25) menjadi *25-hydroxyvitamin D*/[25(OH)D] atau kalsidiol.⁵⁶ *25-hydroxyvitamin D* selanjutnya memasuki sirkulasi menuju ginjal. *25-hydroxyvitamin D* diserap masuk ke proksimal tubulus ginjal oleh megalin.⁵⁴ *25-hydroxyvitamin D* mengalami hidroksilasi pada posisi ke-1 menjadi *1 α -25-dihydroxyvitamin D* [1,25(OH)₂D₃] dengan bantuan enzim *1 α -hydroxylase*. Senyawa 1,25(OH)₂D₃ ini dikenal sebagai kalsitriol yang merupakan metabolit aktif vitamin D.⁵⁷

Ginjal juga menghasilkan *24,25-dihydroxyvitamin D* yang merupakan metabolit inaktif jika dibandingkan 1,25(OH)₂D₃. Enzim *25-hydroxyvitamin D 24 hydroxylase* (CYP24) juga termasuk enzim mitokondria P450 akan menghidrolisa 25(OH)D dan 1,25(OH)₂D menjadi 1,24,25(OH)₃D (*calcitric acid*) untuk diekskresikan melalui kandung empedu.^{56,58} Bila kadar kalsium darah rendah, kelenjar paratiroid mengeluarkan hormon parathormon untuk meningkatkan sintesis kalsitriol. Metabolisme vitamin D secara ringkas ditunjukkan pada gambar 6.



Gambar 6. Sintesis dan metabolisme vitamin D.
Keterangan: CYP= *cytochrome P*.

Dikutip dari (56)

2. Farmakodinamika

Aksi utama kalsitriol di usus dan tulang. Mukosa usus mempunyai reseptor protein yang dapat berikatan dengan kalsitriol. Kalsitriol terbukti bekerja di ginjal dan kelenjar paratiroid. Kalsitriol merupakan bentuk aktif vitamin D yang diketahui bekerja menstimulasi transport kalsium di usus. Waktu aktivitas farmakologi dosis tunggal kalsitriol sekitar 3-5 hari.⁵⁸

3. Farmakokinetika

Kalsitriol dengan cepat diabsorpsi dalam usus. Konsentrasi puncak serum tercapai setelah 3-6 jam pada pemberian dosis tunggal 0,25-1 µg kalsitriol. Pemberian kalsitriol berturut-turut akan tercapai kondisi *steady state* dalam waktu 7 hari. Dosis kalsitriol yang direkomendasikan untuk pengobatan osteoporosis adalah 0.25-1 µg perhari diberikan 2 kali sehari. Dosis kalsitriol jika digunakan sebagai imunoregulasi pada asma belum diketahui secara pasti.⁵⁸

H. DEFISIENSI DAN TOKSISITAS VITAMIN D

Status vitamin D dinilai dari kadar *25-hydroxyvitamin D* (25OHD) serum.^{53,59} Klasifikasi status vitamin D berdasar konsentrasi 25OHD adalah defisiensi (≤ 10 ng/mL), insufisiensi (11-20 ng/mL), dan optimal (>20 ng/mL). Defisiensi vitamin D diartikan oleh banyak ahli sebagai kadar *25-hydroxyvitamin D* < 20 ng/ml (50 nmol/L).^{51,53} Beberapa penelitian melaporkan, 40-100% wanita dan laki-laki usia tua di Amerika Serikat dan Eropa mengalami defisiensi vitamin D. Walaupun di wilayah yang banyak paparan sinar matahari, defisiensi vitamin D umumnya biasa terjadi pada orang-orang yang memakai pelindung dari sinar matahari. Penelitian di Saudi Arabia, Uni Emirat Arab, Australia, Turki, India, dan Lebanon menunjukkan 30-50% anak dan dewasa mempunyai kadar *25-hydroxyvitamin D* < 20 ng/ml.⁵¹

Data epidemiologi mengesankan beberapa penyakit paru dan semua inflamasi, mungkin berhubungan dengan aktivitas vitamin D.⁶⁰ Penelitian observasional pada orang dewasa dan anak menunjukkan bahwa kadar serum vitamin D yang rendah memiliki kemungkinan besar menyebabkan eksaserbasi asma. Hubungan antara status vitamin D yang rendah dan asma didukung oleh beberapa bukti penelitian. Pertama, *polymorfism* genetik dalam jalur reseptor vitamin D *dependent* adalah terkait dengan perkembangan asma. Kedua, kekurangan vitamin D mungkin berkaitan dengan variasi musiman pada gejala infeksi saluran napas meskipun potensi yang lebih besar untuk sintesis kulit. Ketiga, pengobatan vitamin D meningkatkan produksi β -defensin, mempengaruhi MHC, CD14 dan ekspresi *toll like receptor* (TLR), serta meningkatkan regulasi sel T.³

Penelitian oleh E Rand Sutherland dkk, melaporkan bahwa penurunan kadar vitamin D pada asma berhubungan dengan gangguan fungsi paru, peningkatan hiperresponsivitas saluran napas, dan penurunan respons glukokortikoid.⁶¹ Penelitian oleh Brehnm dkk, melaporkan bahwa kadar vitamin D yang rendah

berhubungan dengan peningkatan nilai marker alergi dan beratnya asma.⁶² Beberapa penelitian *cross sectional* lain pada orang dewasa dan anak-anak menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan fungsi paru, *wheezing*, dan kontrol asma.⁶³

Toksisitas vitamin D sangat lebar, sinar matahari perhari memberikan sumber vitamin D (ekuivalen dengan preparat oral) sebesar 250 µg (10.000 IU), sehingga dosis ini dipandang sebagai dosis normal harian. Toksisitas paling utama berhubungan dengan gejala hiperkalsemia yang dicapai dengan dosis 1000 µg (40.000 IU) per hari pada individu sehat selama beberapa bulan pemberian.⁶⁴

I. MANFAAT DAN EFEK SAMPING VITAMIN D

Vitamin D terdapat 6 jenis (D₂-D₇) yang dibedakan berdasarkan *differing side chain*, tetapi hanya 2 bentuk vitamin D yang mempunyai fungsi biologis yaitu D₂ dan D₃.⁶⁵ Fungsi klasik vitamin D yang utama adalah mengatur homeostasis kalsium yang secara primer pengaturannya melalui formasi dan resorpsi di tulang.⁵⁵ Fungsi non klasik vitamin D secara umum dapat dikategorikan menjadi 3, yaitu: mengatur sekresi hormon, mengatur fungsi imun, serta mengatur proliferasi dan diferensiasi selular.⁵⁴ Efek samping yang dapat terjadi adalah hiperkalsemia dan intoksikasi kalsium dengan gejala awal lemah, pusing, mual, muntah, mulut kering, konstipasi, nyeri otot, dan nyeri tulang.⁵⁸

J. VITAMIN D SEBAGAI IMUNOREGULATOR PADA ASMA

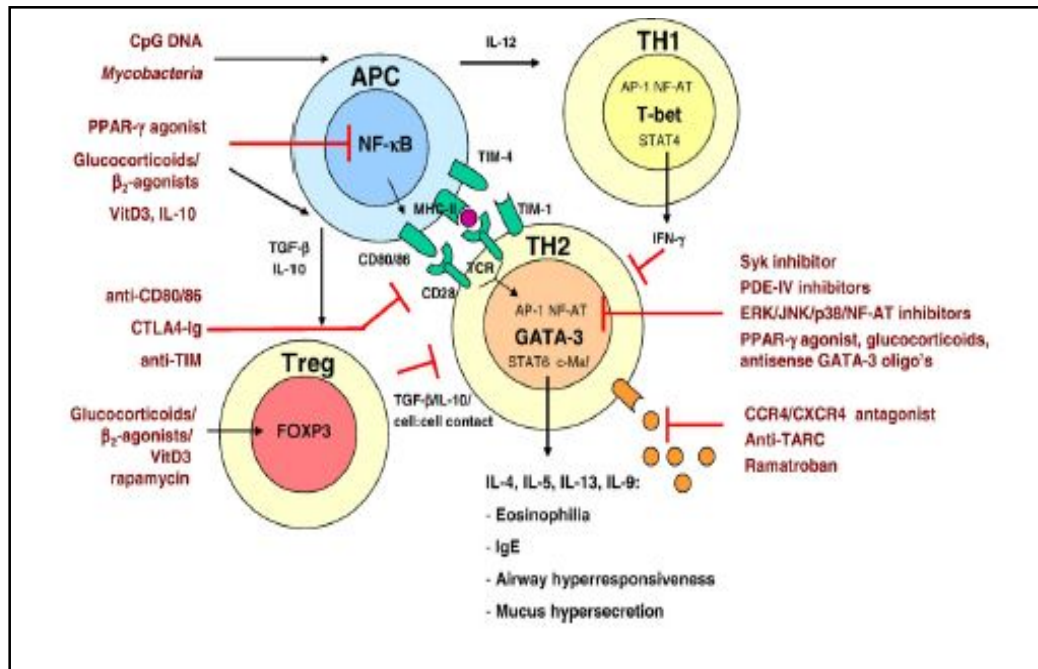
Vitamin D merupakan regulator sistem imun yang penting. Vitamin D merupakan nutrisi esensial yang mempunyai efek imunoregulasi yang signifikan. Bentuk aktif vitamin D berupa 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃].⁵⁰

Vitamin D secara klasik berperan dalam pengaturan homeostasis kalsium dan mineral tulang. *Antigen presenting cell*, esensial untuk inisiasi dan menjaga respons sel imun, dapat dihambat oleh vitamin D. Ekspresi MHC kelas II dan

kostimulator reseptor juga dihambat, seperti diferensiasi monosit ke sel dendritik. Vitamin D menghambat ekspresi sitokin inflamasi (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α) dan meningkatkan inhibisi pelepasan IL-12 oleh sel dendritik pada efek diferensiasi limfosit T.⁵²

Vitamin D mempunyai efek kompleks pada fungsi biologi sel paru dan imunitas dengan mempengaruhi inflamasi, pertahanan pejamu, penyembuhan luka, perbaikan, dan proses lain.⁶⁰ Vitamin D dikenal berperan dalam regulasi sistem imun. Vitamin D₃ mengatur fungsi sel T regulator dan meningkatkan produksi IL-10 yang juga memungkinkan peningkatan respons terhadap kortikosteroid. Pemberian vitamin D₃ 0,5 mg/ hari selama 7 hari pada penderita asma resisten kortikosteroid menunjukkan peningkatan respons terhadap deksametasone.⁶⁶

Regulasi ekspresi Th₁, Th₂, atau faktor transkripsi spesifik T regulator menjadi penting dalam terapi respons imun deviasi Th₁ atau Th₂, termasuk asma. Sel T regulator merupakan sel imunoregulator yang mensupresi respons imun adaptif Th₁ dan Th₂ yang diregulasi oleh vitamin D₃ melalui faktor transkripsi foxp3⁺ seperti terlihat pada gambar 7.⁶⁷



Gambar 7. Strategi terapi yang membatasi aktifitas Th₂ pada penyakit alergi.
Keterangan: STAT= *signal transducer and activator of transcription*.

Dikutip dari (67)

Vitamin D mempengaruhi regulasi dalam patogenesis asma melalui efek sistem imun. Terdapatnya daya afinitas yang tinggi pada reseptor vitamin D (VDR) terhadap 1,25(OH)₂D₃ di monosit dan limfosit menguatkan hipotesis bahwa vitamin D terlibat dalam patogenesis asma melalui efek sistem imun. Vitamin D menunjukkan efek imunoregulasi yang berinteraksi dengan banyak sel imun termasuk sel mast, sel T CD4⁺ dari fenotipe Th₁ dan Th₂, monosit, makrofag, sel dendritik, dan sel T regulator.¹⁸

Sel mast memainkan peran penting dalam respons inflamasi dan alergi serta merupakan salah satu sel efektor utama dari respons Th₂. Keterkaitan reseptor IgE dengan afinitas tinggi (FcεRI) memberikan stimulasi imunologi utama untuk aktivasi sel mast. Baroni dkk^{Dikutip dari (18)} melaporkan adanya kontribusi 1,25(OH)₂D₃ dalam regulasi perkembangan dan fungsi sel mast.

1. Signal dan reseptor vitamin D pada asma

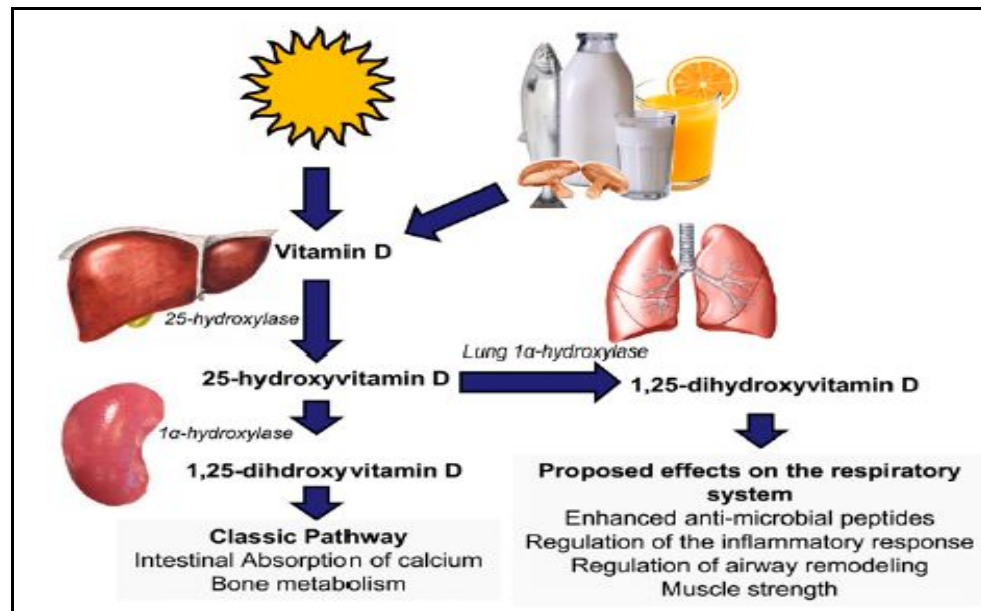
Reseptor vitamin D berhubungan terhadap penyakit dengan kondisi inflamasi dan sistem imun. Gambaran *genome* untuk asma teridentifikasi 17 kromosom yang berbeda, termasuk kromosom 12, regio q13-23. Reseptor vitamin D dikaitkan pada kromosom 12q, dan beberapa genetik berhubungan dengan bentuk VDR serta genetik asma.¹⁸ Variasi respons sel target terhadap vitamin D di saluran napas terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Sel target vitamin D di saluran napas.

Target potensial vitamin D	Fungsi efektor dari vitamin D
Sel otot polos bronkus	Menghambat sintesis dan pelepasan sitokin. Menurunkan inflamasi paru. Menghambat proliferasi dan <i>remodeling</i> .
Sel mast	Menghambat diferensiasi, maturasi, dan pengaturan sel mast pada alergi saluran napas.
Sel dendritik	Ekspresi regulasi dari kostimulator molekul CD40 dan CD80/ CD86. Meningkatkan sintesis IL-10.
Sel T regulator	Meningkatkan sintesis IL-10. Meningkatkan sintesis TGF- β .

Dikutip dari (18)

Antigen presenting cell seperti sel dendritik, mengekspresikan VDR dan merupakan target kunci dari agonis VDR. Hewison dkk, melaporkan bahwa secara *in vitro*, sel dendritik derivat monosit dapat mensintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dengan konsekuensi meningkatnya *1 α -hydroxylase*. Sejumlah penelitian juga melaporkan bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dan analognya dapat menghambat diferensiasi dan maturasi sel dendritik.¹⁸ Efek vitamin D pada saluran napas ditunjukkan pada gambar 8.



Gambar 8. Efek vitamin D pada saluran napas.

Dikutip dari (63)

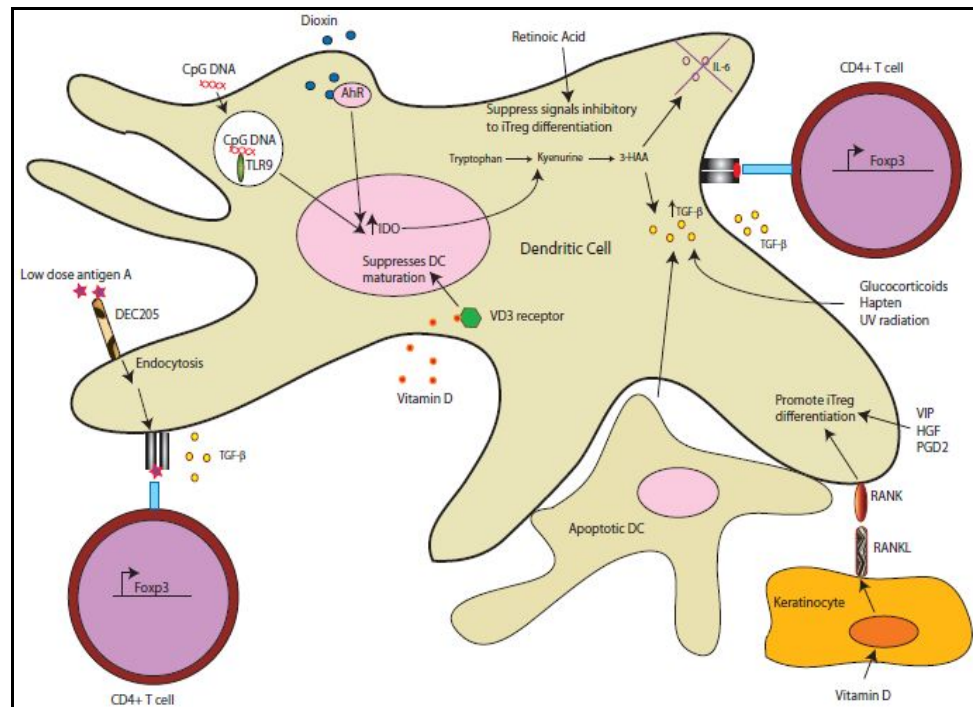
2. Pengaruh vitamin D pada regulasi sel dendritik

Interaksi antara molekul-molekul kostimulator mengaktifkan sel T yang berada dalam keadaan istirahat. Aktivasi tersebut terjadi melalui pengaruh APC pada *T cell receptor* (TCR) dan kompleks MHC.¹⁰ Sel dendritik memulai dan mempertahankan respons sel Th₂ adaptif pada inhalasi alergen penyakit asma.²³ Sel dendritik menangkap alergen di lumen saluran napas, memprosesnya ke peptida, dan migrasi ke limfonodi lokal yang menunjukkan alergen peptida ke limfosit T yang netral untuk memprogram produksi sel T spesifik alergen. Sel dendritik yang belum matang di saluran napas mempromosikan diferensiasi sel Th₂ dan memerlukan sitokin seperti IL-12 dan TNF- α untuk mempromosikan respons Th₁ yang lebih besar.²⁹ Penelitian mengenai biopsi bronkial pada asma menunjukkan adanya inflamasi saluran napas eosinofilik disertai akumulasi sel Th pada dinding saluran napas.⁶⁸

Sel dendritik merupakan APC poten dan mediator penting untuk imunitas dan toleransi. Sel dendritik memainkan peran dalam mempertahankan

pengaturan imunitas. Pusat pengaturan di timus sebagian besar dimediasi oleh sel epitel kortikal, sel epitel medular dan sel dendritik timus, serta menghilangkan keterlibatan *thymocytes* yang reaktif bersama sel T regulator yang diinduksi serta berperan penting dalam mengatur dan menekan berbagai respons imun patologis.⁶⁸

Sel dendritik memainkan peran penting dalam memulai respons imun dan mempertahankan pengaturan sistem imun. Selain berperan dalam pengaturan di timus, sel dendritik memainkan peran aktif melalui beberapa mekanisme yang tergantung pada IL-10, TGF- β , *retinoic acid*, *indoleamine-2,3-dioxygenase* (IDO) bersama dengan vitamin D. Beberapa mekanisme dilakukan oleh sel dendritik dengan menginduksi sel T regulator yang terdiri dari sel T regulator Tr1, sel T regulator alamiah dan yang diinduksi foxp3⁺, sel T regulator Th₃ dan sel T regulator negatif ganda. Subset sel dendritik tertentu menginduksi diferensiasi sel T regulator. Sel T regulator tipe 1 (Tr1) merupakan kelompok T regulator yang memproduksi IL-10. *Aryl hydrocarbon receptor* (AhR) merupakan ligan yang mengaktivasi faktor transkripsi yang menginduksi sel Tr1 dan selama diferensiasi Tr1. Sedangkan sel T regulator foxp3⁺ teridentifikasi mengekspresi CD25, dan foxp3⁺ merupakan faktor transkripsi untuk diferensiasi sel T regulator.⁶⁹ Vitamin D₃ akan mensupresi maturasi sel dendritik sehingga IDO akan meningkat dan mempengaruhi kynurenin membentuk *3-hydroxyanthranilate* (3HAA) yang akan meningkatkan sekresi TGF- β . Sel dendritik mensekresi TGF- β yang menginduksi foxp3⁺ sel T naif yang berdiferensiasi menjadi sel T regulator yang diinduksi (iTreg).⁶⁹ Pengaturan diferensiasi sel dendritik melalui faktor transkripsi foxp3⁺ dalam menginduksi sel T regulator ditunjukkan pada gambar 9.



Gambar 9. Diferensiasi sel dendritik yang menginduksi sel T regulator.

Keterangan:IDO=indoleamine 2,3-dioxygenase, 3HAA= 3-hydroxyanthranilate, TGF- β = transforming growth factor- β .

Dikutip dari (69)

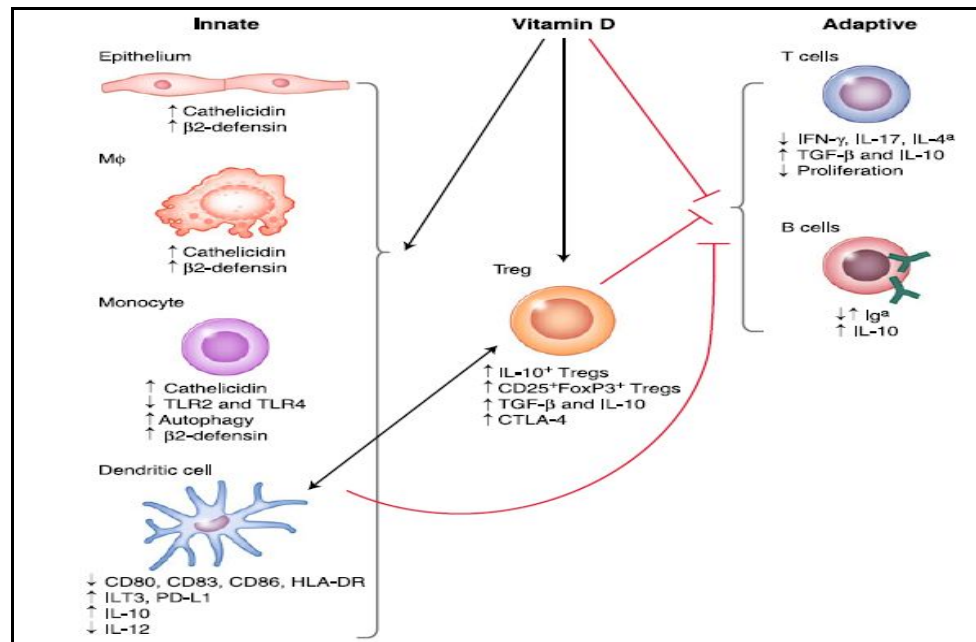
3. Pengaruh vitamin D pada regulasi sel T regulator

Pada respons normal, sel T mengenal antigen, berproliferasi, dan berdiferensiasi menjadi sel efektor. Beberapa sel T akan berdiferensiasi menjadi sel regulator di jaringan perifer atau timus yang mencegah perkembangan dan fungsi sel efektor.¹⁹ Sel T dengan aktivitas immunosupresi dan immunomodulator secara umum disebut sel T regulator yang mencegah respons imun terhadap antigen dan antigen dari luar yang tidak berbahaya, termasuk antigen di perifer. Sel T regulator juga membatasi respons imun terhadap patogen, dan mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut.^{42,43} Sel T regulator menghambat limfosit T, APC, dan fungsi sel *innate* melalui berbagai mekanisme termasuk jalur kontak sel, berkompetisi dengan *growth factor*,

sitotoksitas, dan mensekresi sitokin inhibisi seperti *transforming growth factor-β* (TGF-β) dan IL-10.^{19,29,43}

Sel T regulator merupakan subset sel T naif CD4⁺ yang mengekspresi CD25. Sel T regulator dapat mensupresi respons imun adaptif Th₁ dan Th₂ melalui pelepasan IL-10 dan TGF-β. Ketidakseimbangan antara sel T regulator spesifik alergen dan sel efektor Th₂ didapatkan pada penyakit-penyakit alergi. Sel limfosit T memainkan peran sangat penting dalam koordinasi respons inflamasi pada asma melalui pelepasan sitokin, *recruitment* dan *survival* eosinofil, serta pemeliharaan sel mast dalam saluran napas.²⁹ Beberapa penelitian mendukung peran sel dendritik dalam menginduksi sel T, terutama menginduksi sel T regulator untuk mensekresi IL-10. Presentasi antigen oleh sel dendritik saluran napas akan meningkatkan ekspresi IL-10 dan menginduksi pembentukan sel T regulator, sehingga menghambat respons inflamasi berikutnya.⁴⁷

Vitamin D juga meningkatkan induksi sel T regulator. Interleukin-10 merupakan sitokin penting yang dihasilkan oleh sel T regulator. Interleukin-10 merupakan sitokin antiinflamasi poten dan menghambat respons imun Th₁ dan Th₂. Xystrakis dan Urry^{Dikutip dari (18)} melaporkan bahwa sel T regulator CD4⁺ manusia mensekresi IL-10 ketika distimulasi oleh dexametason dan vitamin D₃. Peran vitamin D pada sintesis IL-10 juga ditunjang adanya penemuan vitamin D₃ yang dapat meningkatkan ekspresi IL-10 oleh sel dendritik.¹⁸ Efek vitamin D pada respons imun ditunjukkan pada gambar 10.



Gambar 10. Efek vitamin D terhadap respons imun.

Dikutip dari (70)

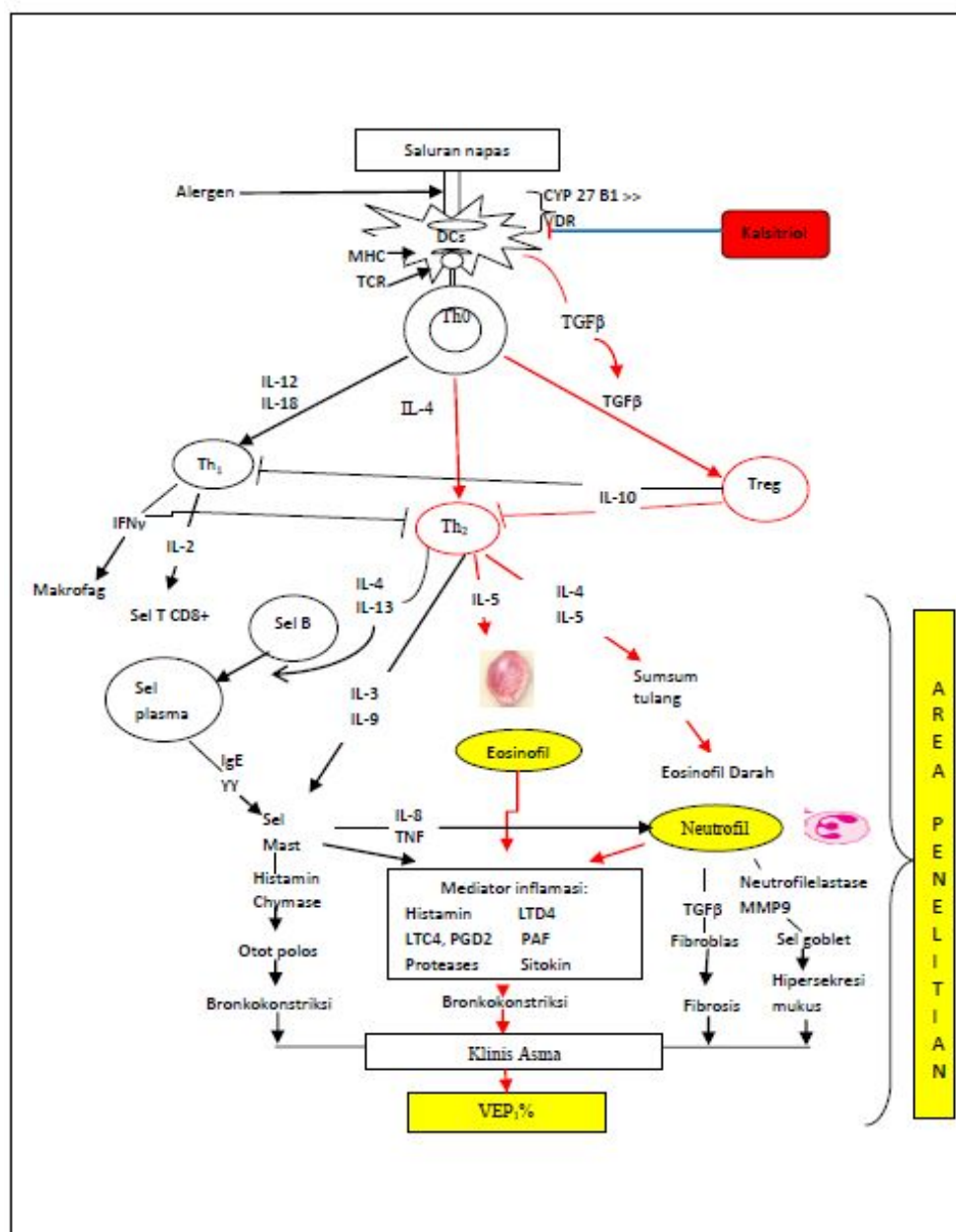
K. KERANGKA KONSEPTUAL

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas dapat diambil kesimpulan bahwa inflamasi memegang peranan penting pada imunopatobiologi asma. Faktor pencetus serangan asma (diantaranya alergen) dapat menginduksi respons inflamasi. Paparan alergen yang terus-menerus akan mengaktifasi NF-κB sehingga sel dendritik menjadi matur. Sel dendritik matur menghasilkan MHC II sehingga menjadi APC poten yang mempresentasikan lebih banyak antigen ke sel T. Sel T yang terpajan dengan antigen, diikat melalui MHC dan dipresentasikan oleh APC atau rangsangan sitokin spesifik yang akan berkembang menjadi subset sel T. Sel Th₀ mengenal antigen yang dipresentasikan bersama MHC-II oleh APC dan berkembang menjadi subset sel efektor Th₁ atau sel Th₂ yang tergantung dari sitokin lingkungan. Atas pengaruh sitokin IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13 yang dilepas sel mast yang terpajan dengan

antigen, Th_0 berkembang menjadi sel Th_2 yang merangsang sel B untuk meningkatkan produksi antibodi. Limfosit T yang berperan pada asma adalah limfosit T- $CD4^+$ *subtype* Th_2 . Limfosit T mengeluarkan sitokin antara lain IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 dan GM-CSF. Pembentukan eosinofil di sumsum tulang diatur oleh IL-5 dan GM-CSF. Neutrofil berperan sebagai efektor reaksi inflamasi melalui fungsi fagositosis, pelepasan zat sitotoksik, serta *performed enzym*. Neutrofil juga menghasilkan sitokin dan kemokin seperti IL- 1β , IL-6, IL-8, dan TNF- α . Inflamasi saluran napas tidak hanya dirangsang oleh peningkatan ekspresi sitokin Th_2 tetapi juga oleh penurunan ekspresi sitokin yang berlawanan sebagai sitokin imunomodulator. Proses inflamasi saluran napas diatur oleh interaksi sitokin dan *growth factor* yang disekresi tidak hanya oleh sel inflamasi tetapi juga oleh komponen jaringan diantaranya sel epitel, fibroblas, dan sel otot polos.

Vitamin D memegang peranan penting dalam sistem imun. Penurunan kadar vitamin D pada asma berhubungan dengan gangguan fungsi paru, peningkatan hipersponsivitas saluran napas, dan penurunan respons glukokortikoid. Kalsitriol merupakan bentuk metabolit aktif. Vitamin D_3 maupun pemberian kalsitriol akan mensupresi maturasi sel dendritik sehingga *indoleamine-2,3-dioxygenase* (IDO) akan meningkat dan mempengaruhi kynurenin membentuk 3-*hydroxyanthranilate* (3HAA) yang akan meningkatkan sekresi TGF- β . Sel dendritik mensekresi TGF- β yang menginduksi $foxp3^+$ sel T naif yang berdiferensiasi menjadi sel T regulator yang diinduksi (iTreg). Pengaruh kalsitriol terhadap sel dendritik termasuk dalam menginduksi sel T, terutama menginduksi sel T regulator untuk mensekresi IL-10. Presentasi antigen oleh sel dendritik saluran napas akan meningkatkan ekspresi IL-10 dan menginduksi pembentukan sel T regulator, sehingga menghambat respons inflamasi berikutnya. Respons inflamasi yang menyebabkan timbulnya gejala klinis asma akan menyebabkan perubahan faal paru ke arah penurunan dimana pada asma akan memberikan gambaran obstruksi. Perbandingan VEP_1 dengan KVP

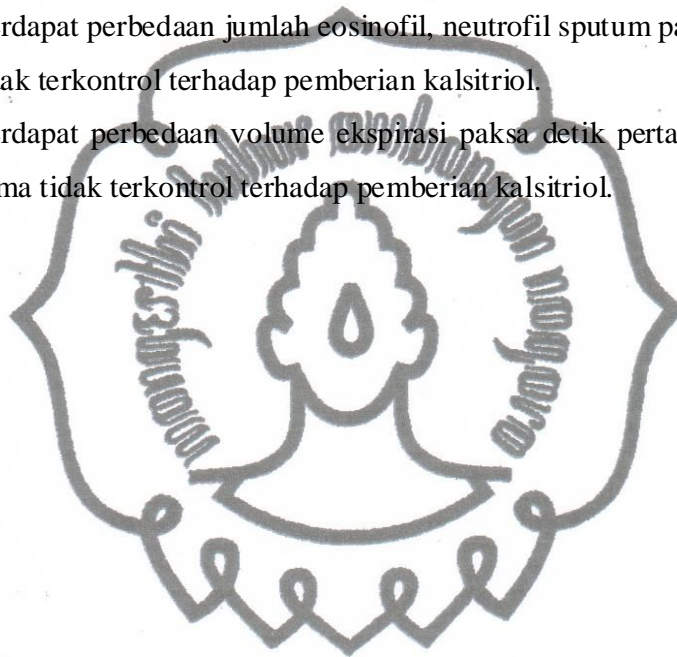
merupakan parameter untuk menentukan derajat obstruksi. Nilai normal perbandingan ini adalah > 75%. Pada asma didapatkan peningkatan perbaikan $VEP_1 \geq 12\%$ dan ≥ 200 ml setelah uji bronkodilator. Kerangka konseptual secara ringkas terlihat pada gambar 11.



Gambar 11. Kerangka konseptual.

L. HIPOTESIS

1. Terdapat perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum pada penderita asma terkontrol sebagian terhadap pemberian kalsitriol.
2. Terdapat perbedaan volume ekspirasi paksa detik pertama pada penderita asma terkontrol sebagian terhadap pemberian kalsitriol.
3. Terdapat perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum pada penderita asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol.
4. Terdapat perbedaan volume ekspirasi paksa detik pertama pada penderita asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol.



BAB III METODE PENELITIAN

A. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian uji klinis *quasi experimental, pre-test* dan *post-test*.

B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi bulan April 2012 sampai memenuhi jumlah sampel.

C. POPULASI PENELITIAN

Populasi target penelitian ini adalah asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol. Populasi terjangkau adalah asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol yang berobat rawat jalan di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi bulan April 2012 sampai memenuhi jumlah sampel.

D. PEMILIHAN SAMPEL

Sampel penderita asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol yang berobat rawat jalan (tidak dalam eksaserbasi) di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi bulan April 2012 sampai memenuhi jumlah sampel. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu pengumpulan sampel dilakukan berurutan sampai jumlah sampel terpenuhi sesuai perhitungan rumus.

E. BESAR SAMPEL

Besar sampel ditentukan berdasarkan jenis penelitian analitik numerik berpasangan 1 arah dengan rumus sebagai berikut:⁷¹

$$n = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta) \cdot S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

n = besar sampel
 α = tingkat kemaknaan: 0.05 $\rightarrow Z\alpha$: 1.64
 $(1-\beta)$ = kekuatan/ *power*: 0.80 $\rightarrow Z\beta$: 0.84
 S = simpang baku eosinofil: 6, netrofil: 9.⁷²
 Simpang baku VEP₁: 1,1.⁶¹
 X_1-X_2 = selisih rerata minimal yang dianggap bermakna eosinofil: 3 netrofil:
 4,5, VEP₁: 0,55 (judgement)
 n = 24,6 sampel. Dibulatkan menjadi 25 sampel penelitian.
 Berdasarkan hasil perhitungan tersebut populasi subyek penelitian minimal 25 sampel. Menurut Fraenkel dan Wallen ^{Dikutip dari (73)} menyatakan bahwa besar sampel tergantung dari jenis penelitian. Jenis penelitian eksperimental mempunyai sampel minimal 15 subyek setiap kelompok. Jumlah sampel penelitian direncanakan minimal sebanyak 30 sampel yang terdiri dari minimal 15 orang penderita asma terkontrol sebagian dan 15 orang penderita asma tidak terkontrol.

F. KRITERIA INKLUSI, EKSKLUSI DAN DISKONTINYU

1. Kriteria inklusi:

- Penderita terdiagnosis sebagai asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol serta tidak dalam eksaserbasi.
- Umur 21-60 tahun.
- Tidak memakai obat-obatan golongan steroid.
- Bersedia diikutkan dalam penelitian.

2. Kriteria eksklusi:

- Asma terkontrol.
- Asma disertai infeksi pernapasan akut (ISNA, bronkopneumonia, abses paru, empiema) maupun infeksi saluran napas kronik (tuberkulosis dan bronkiektasis).

- Riwayat penyakit paru kronik selain asma (PPOK, tumor paru).
- Perokok.
- Asma dengan penyakit jantung.
- Hamil/menyusui.
- Asma dengan penyakit metabolik (diabetes melitus, tiroiditis).
- Klinis gangguan gastrointestinalis.
- Klinis gangguan akibat hiperkalsemia.

3. Kriteria diskontinyu:

- Penderita mengalami eksaserbasi.
- Tidak terlacak lagi saat *follow up* maupun mengundurkan diri.
- Muncul efek samping terhadap kalsitriol selama penelitian berlangsung.

G. IDENTIFIKASI VARIABEL

1. Variabel tergantung:

- Jumlah eosinofil induksi sputum penderita asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol.
- Jumlah neutrofil induksi sputum penderita asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol.
- Nilai VEP₁% penderita asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol.

2. Variabel bebas:

Kalsitriol dosis 2x0,25 µg.

3. Variabel perancu:

- Paparan sinar matahari.
- Faktor lingkungan.

H. DEFINISI OPERASIONAL

1. **Diagnosis asma**

Penilaian kriteria tingkat kontrol asma menurut *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2009 adalah berdasarkan gejala klinis, keterbatasan aktivitas, gejala malam, penggunaan obat pelega, pengukuran obyektif fungsi paru, dan frekuensi eksaserbasi. Gejala klinis asma ditandai adanya batuk, dada terasa berat, serangan sesak napas, dan *wheezing* yang berulang dengan frekuensi dan berat ringan serangan yang bervariasi pada tiap individu.²

2. **Eksaserbasi akut**

Merupakan serangan sesak napas yang dalam pemeriksaan terdapat mengi, penggunaan otot bantu napas, serta frekuensi napas dan denyut jantung meningkat.

3. **Asma terkontrol sebagian**

Adalah penilaian tingkat kontrol asma berdasarkan GINA 2009. Diagnosis berdasarkan dari pemeriksaan (melihat status sebelumnya pada pasien lama maupun penilaian pada pasien baru).

4. **Asma tidak terkontrol**

Adalah penilaian tingkat kontrol asma berdasarkan GINA 2009. Diagnosis berdasarkan dari pemeriksaan (melihat status sebelumnya pada pasien lama maupun penilaian pada pasien baru).

5. **Perokok**

Adalah orang yang merokok lebih dari 100 sigaret sepanjang hidupnya dan saat ini masih merokok atau telah berhenti merokok kurang dari 1 tahun.

6. **Kalsitriol**

Kalsitriol adalah bentuk metabolit aktif vitamin D, nama kimianya adalah 1α -25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D].⁵⁷

7. **Induksi sputum**

Sputum yang diperoleh dengan cara membatukkan setelah penderita diinduksi melalui nebulisasi dengan cairan salin hipertonik 3% .

8. Umur

Selisih hari kelahiran dengan ulang tahun yang terakhir pada saat penelitian.

9. Jenis kelamin

Laki-laki dan perempuan.

10. Eosinofil

Salah satu jenis sel inflamasi polimorfonuklear di saluran napas.¹⁹ Jumlah eosinofil diperiksa dari pemeriksaan induksi sputum

11. Neutrofil

Salah satu jenis sel inflamasi polimorfonuklear di saluran napas.¹⁹ Jumlah neutrofil diperiksa dari pemeriksaan induksi sputum.

12. VEP₁

Adalah volume udara yang diekspirasi secara paksa pada detik pertama setelah inspirasi maksimal, yang dinilai adalah perhitungan VEP₁%.

I. ANALISIS DATA

Maksud pernyataan “terhadap pemberian kalsitriol” adalah hasil data sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol. Semua data disajikan dalam angka rerata (*mean*) dan deviasi standar. Analisis data dilakukan dengan memakai SPSS 17, untuk melihat perbedaan antar variabel menggunakan uji t berpasangan (parametrik) jika memenuhi syarat, jika tidak memenuhi syarat digunakan uji nonparametrik yang sesuai.⁷⁴

Batas kemaknaan:

- nilai $p > 0,05$: tidak bermakna.
- nilai $p \leq 0,05$: bermakna.

J. CARA PENELITIAN

1. Penderita asma yang datang di poliklinik paru sebagai subyek dicatat identitasnya serta data lainnya meliputi: riwayat merokok, penyakit lain,

pengobatan bronkodilator sebelumnya, lama menderita sakit, dan lain-lain pada formulir yang disediakan.

2. Data awal subyek diperoleh dengan anamnesis, pemeriksaan spirometri (VEP₁), jumlah eosinofil dan neutrofil induksi sputum.
3. Subyek yang masuk kriteria eksklusi dikeluarkan dari penelitian, subyek yang masuk kriteria inklusi diminta persetujuan tertulis untuk mengikuti penelitian.
4. Subyek diberikan perlakuan obat kalsitriol dengan dosis 2x0,25 µg selama 14 hari.
5. Obat rutin yang subyek pakai tetap dipakai seperti biasa.
6. Evaluasi efek samping obat melalui telepon jika ada keluhan dan pada hari ke-15 selesai perlakuan ditanyakan kembali apakah ada gejala toksisitas kalsitriol (mual dan muntah).
7. Hari ke-15 selesai perlakuan, subyek kembali diperiksa jumlah eosinofil dan neutrofil induksi sputum serta VEP₁.

K. TEKNIK PEMERIKSAAN

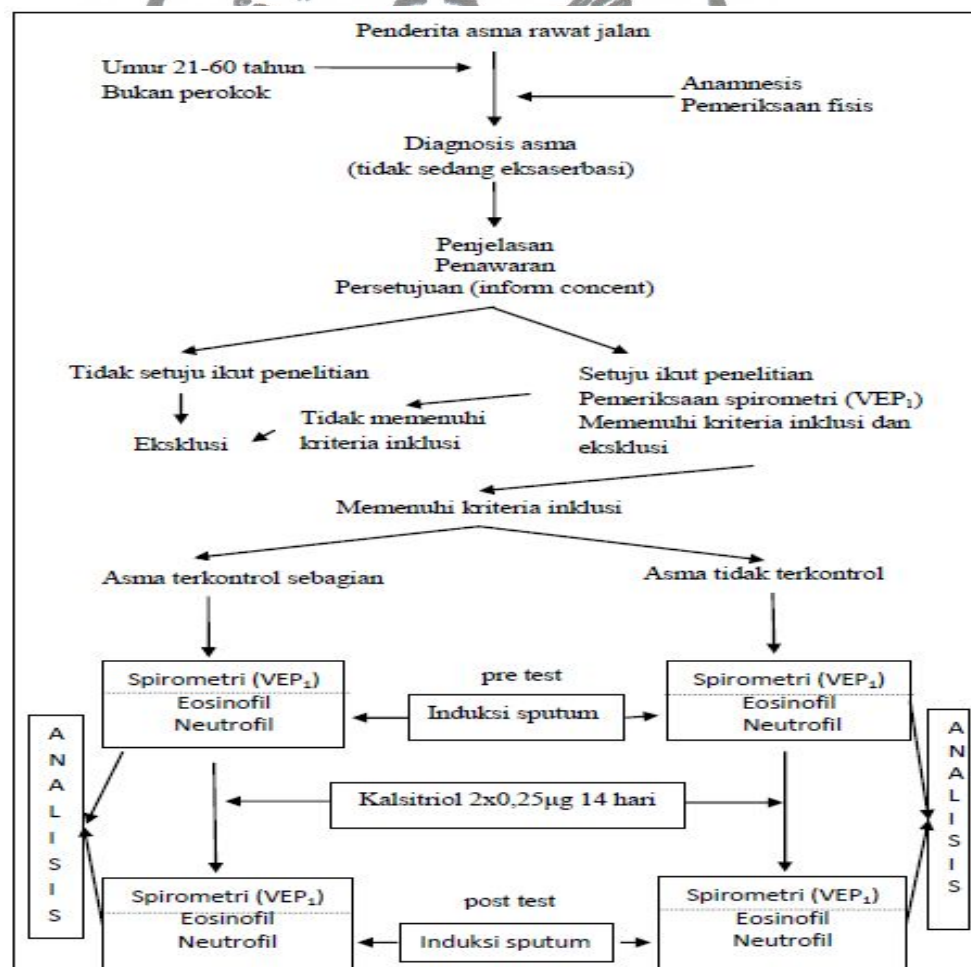
Media yang diteliti adalah induksi sputum yang diambil dari penderita asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol serta memenuhi kriteria inklusi-eksklusi. Pengambilan sputum dilakukan dengan cara membatukkan setelah sebelumnya dilakukan induksi sputum inhalasi larutan salin hipertonik 3 % melalui nebulisasi ultrasonik. Pengecatan media memakai cara Romanowski dengan Giemsa sebagai bahan pengecatan. Pengukuran sel total yang dihitung terdiri dari eosinofil dan neutrofil memakai cara manual melalui pemeriksaan mikroskopis.

Pemeriksaan faal paru dengan menggunakan spirometri merk Fukuda Sangyo jenis Spiro Analyzer ST-75, kemudian dinilai besarnya VEP₁%.

L. ETIKA PENELITIAN

Sebelum dilakukan penelitian, penulis mengajukan persetujuan penelitian ke Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran UNS Surakarta. Sebelum dilakukan prosedur penelitian setiap subyek penelitian diberikan penjelasan yang benar dan terperinci tentang tujuan dan manfaat penelitian. Setelah subyek mengerti dan setuju mengikuti penelitian, subyek diminta menandatangani lembar persetujuan dan isian data penderita.

M. ALUR PENELITIAN



Gambar 12. Alur penelitian.

BAB IV HASIL PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan 36 penderita asma rawat jalan di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Satu penderita diantaranya tidak dapat menyelesaikan penelitian dengan alasan penderita mengalami eksaserbasi setelah sepuluh hari perlakuan. Jumlah keseluruhan subyek yang dapat mengikuti penelitian dan dianalisis sampai selesai adalah 35 orang. Keluhan mual/ muntah yang berkaitan dengan efek samping kalsitriol tidak didapatkan pada 35 subyek yang dianalisis selama penelitian berlangsung.

Uji normalitas diperlukan untuk mengetahui apakah sebaran data memiliki distribusi normal atau tidak normal, dan akan menentukan uji statistik yang sesuai. Uji normalitas dapat dilakukan dengan 2 metode yaitu metode deskriptif dan metode analitik. Metode deskriptif berdasarkan parameter koefisien varian, rasio skewness, rasio kurtosis, histogram, blox plot, normal Q-Q plots, dan detrended Q-Q plots. Metode analitik dengan parameter Kolmogorov-Smirnov apabila jumlah sampel > 50 dan memakai parameter Shapiro-Wilk apabila jumlah sampel ≤ 50 . Uji normalitas penelitian ini menggunakan parameter Shapiro-Wilk karena jumlah sampel ≤ 50 . Sebaran data normal jika didapatkan nilai $p > 0,05$ dan akan dilanjutkan dengan uji t berpasangan (parametrik). Jika sebaran data tidak normal ($p < 0,05$) maka akan dilanjutkan dengan uji Wilcoxon (nonparametrik). Masalah skala pengukuran variabel kategorik ditampilkan secara deskriptif.⁷⁴ Karakteristik dasar subyek penelitian seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik dasar subyek penelitian.

Variabel	Frekuensi n= 35	Mean+SD	Median	p
Jenis Kelamin				
Laki-laki	12 (34,29%)			
Perempuan	23 (65,71%)			
Umur (tahun)		44,43±11,31	47	0,057
Riwayat alergi				
Ya	35 (100%)			
Tidak	-			
Ragu	-			
Indeks massa tubuh (kg/ m²)				
Kurang (< 18,5)	6 (17,14%)			
Normal (18,5-24,99)	15 (42,86%)			
Lebih (≥25)	14 (40%)			
Mengeluh batuk	2 (5,7%)			
Mengeluh sesak	2 (5,7%)			
Mengeluh batuk dan sesak	31 (88,6%)			
Mengeluh demam	-			
Mengeluh nyeri dada	-			
Mengeluh lain-lain	-			
Pengobatan SABA	9 (25,7%)			
Pengobatan antikolinergis	-			
Pengobatan golongan xantin	-			
Pengobatan SABA+xantin	26 (74,3%)			
Kelompok kontrol asma				
ATS	18 (51,4%)			
ATT	17 (48,6%)			
Eosinofil sputum pretest (%)		8,43±8,10	6	0.000
Nuetrofil sputum pretest (%)		44,77±23,19	48	0,102
VEP₁% pretest (%)		63,86±13,41	65,89	0,613

Keterangan: $p < 0,05$ = Sebaran data tidak normal

SABA= *short acting beta 2 agonis*

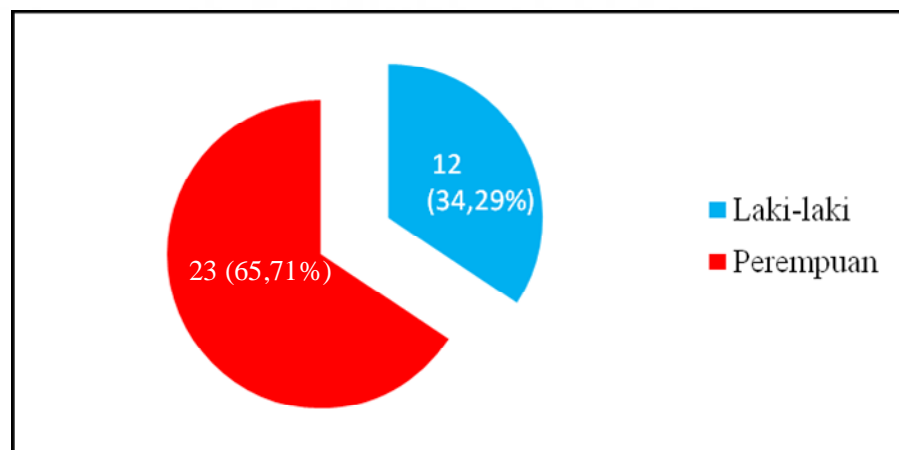
Hasil uji normalitas data sampel penelitian berdasarkan metode analitik parameter Shapiro-Wilk terlihat pada tabel 3.

Tabel 3. Uji normalitas menggunakan parameter Shapiro-Wilk

Variabel	Kelompok	p	Distribusi
Umur	Kedua kelompok penelitian	0.057	Normal
Eosinofil (pre test)	Asma terkontrol sebagian	0.001	Tidak normal
	Asma tidak terkontrol	0.000	Tidak normal
Eosinofil (post test)	Asma terkontrol sebagian	0.003	Tidak normal
	Asma tidak terkontrol	0.001	Tidak normal
Neutrofil (pre test)	Asma terkontrol sebagian	0.142	Normal
	Asma tidak terkontrol	0.243	Normal
Neutrofil (post test)	Asma terkontrol sebagian	0.154	Normal
	Asma tidak terkontrol	0.366	Normal
VEP ₁ % (pre test)	Asma terkontrol sebagian	0.436	Normal
	Asma tidak terkontrol	0.976	Normal
VEP ₁ % (post test)	Asma terkontrol sebagian	0.217	Normal
	Asma tidak terkontrol	0.292	Normal

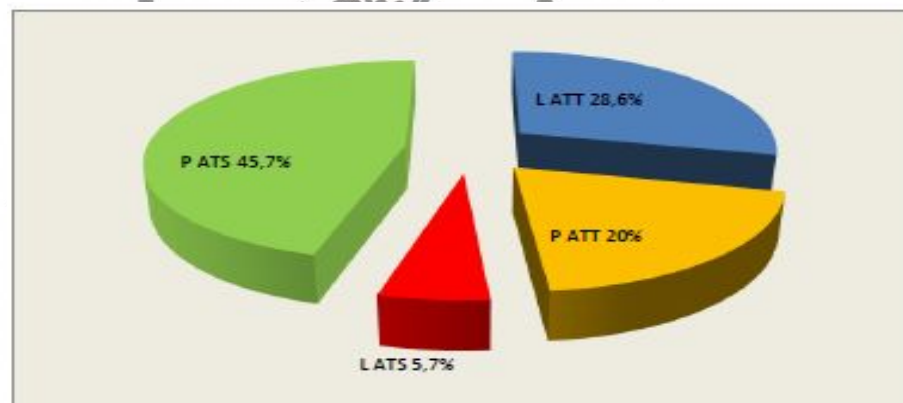
1. Karakteristik sampel menurut jenis kelamin

Subyek penelitian berjumlah 35 orang terdiri dari 12 laki-laki (34,29%) dan 23 perempuan (65,71%) seperti terlihat pada gambar 13.



Gambar 13. Jumlah sampel menurut jenis kelamin.

Kelompok penelitian terdiri dari 18 orang penderita asma terkontrol sebagian (2 laki-laki/ 11,11% dan 16 perempuan/ 88,89%) dan 17 orang penderita asma tidak terkontrol (10 laki-laki/ 58,82% dan 7 perempuan/ 41,18%) . Total penderita kelompok asma terkontrol sebagian terdiri dari 2 laki-laki (5,7%) dan 16 perempuan (45,7%), dan kelompok asma tidak terkontrol terdiri dari 10 laki-laki (28,6%) dan 7 perempuan (20%) seperti terlihat pada gambar 14.



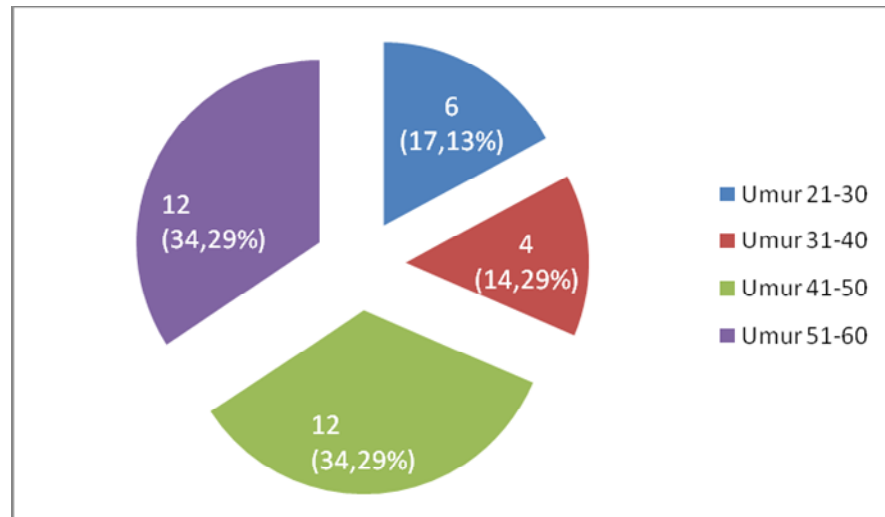
Gambar 14. Distribusi jenis kelamin pada kelompok asma.
Keterangan: ATS: asma terkontrol sebagian.
ATT: asma tidak terkontrol.

2. Karakteristik sampel menurut umur

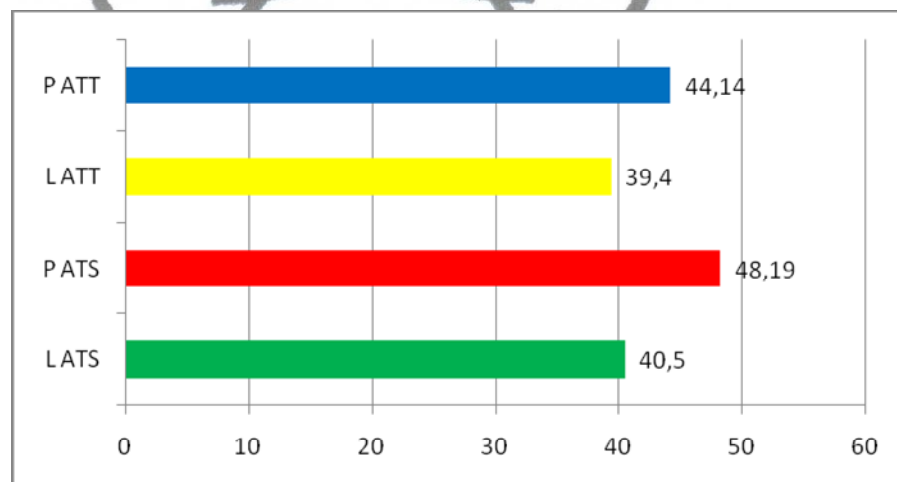
Subyek yang dianalisis secara keseluruhan yang paling muda berumur 21 tahun dan paling tua berumur 60 tahun. Rerata umur subyek penelitian adalah 44,43 tahun dengan standar deviasi 11,312. Subyek paling banyak pada kelompok umur 41-50 dan 51-60 masing-masing 12 orang (34,29%) dan paling rendah pada kelompok umur 31-40 tahun yaitu 5 orang (14,29%) seperti terlihat pada gambar 15.

Kelompok asma terkontrol sebagian mempunyai rerata umur 47,33 tahun dengan standar deviasi 9,10 dan asma tidak terkontrol mempunyai rerata umur 41,35 tahun dengan standar deviasi 12,82. Pada kelompok asma terkontrol sebagian untuk laki-laki rerata umur 40,50 tahun dan

perempuan 48,19 tahun. Sedangkan kelompok asma tidak terkontrol untuk laki-laki rerata umur 39,40 dan perempuan 44,14 seperti terlihat pada gambar 16.



Gambar 15. Distribusi umur responden.



Gambar 16. Rerata umur responden pada kelompok penelitian.

Keterangan: L ATS: laki-laki asma terkontrol sebagian.
 P ATS: perempuan asma terkontrol sebagian.
 L ATT: laki-laki asma tidak terkontrol.
 P ATS: perempuan asma tidak terkontrol.

3. Karakteristik sampel menurut riwayat alergi

Sebaran frekuensi riwayat alergi responden adalah 35 orang (100%) mempunyai riwayat alergi terutama terhadap debu dan hawa dingin. Sedangkan kriteria tidak ada dan ragu-ragu akan riwayat alergi pada responden masing-masing tidak didapatkan (0%).

4. Karakteristik sampel menurut indeks massa tubuh

Sebaran frekuensi indeks massa tubuh (IMT) responden penelitian ini terbanyak adalah termasuk IMT normal yaitu 15 orang (42,86%) disusul IMT lebih sebanyak 14 orang (40%) dan IMT kurang sebanyak 6 (17,14%).

5. Karakteristik sampel menurut keluhan

Seluruh sampel penelitian ini (35 orang) merasakan batuk dan sesak napas sebagai keluhan utama respiratorik sebanyak 31 orang (88,6%) , mengeluh batuk saja 2 orang (5,7%), dan mengeluh sesak napas saja 2 orang (5,7%).

6. Karakteristik sampel menurut terapi

Subyek penelitian memakai salbutamol MDI sebanyak 9 orang (25,7%) dan memakai salbutamol MDI ditambah golongan xantin oral sebanyak 26 orang (74,3%).

7. Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma terkontrol sebagian terhadap pemberian kalsitriol

Hasil uji normalitas untuk eosinofil sebelum maupun sesudah pemberian kalsitriol menunjukkan nilai $p= 0,001$ ($p<0,05$) pada sebelum pemberian kalsitriol dan $p=0,003$ ($p<0,05$) pada sesudah pemberian kalsitriol, maka disimpulkan bahwa distribusi eosinofil tidak normal sehingga dilakukan uji nonparametrik Wilcoxon pada 2 kelompok berpasangan. Hasil uji normalitas neutrofil menunjukkan nilai $p=0,142$ ($>0,05$) pada sebelum pemberian kalsitriol dan $p=0,154$ ($>0,05$) pada sesudah pemberian kalsitriol, sedangkan uji normalitas VEP₁%

menunjukkan nilai $p=0,436$ ($>0,05$) pada sebelum pemberian kalsitriol dan $p=0,217$ ($>0,05$) pada sesudah pemberian kalsitriol, maka disimpulkan bahwa distribusi neutrofil dan $VEP_1\%$ adalah normal sehingga dilakukan uji parametrik t berpasangan.

Hasil uji Wilcoxon untuk eosinofil pada asma terkontrol sebagian didapatkan *significancy* 0,003 ($p<0,05$) yang berarti terdapat perbedaan rerata eosinofil yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol. Hasil uji t neutrofil pada asma terkontrol sebagian didapatkan *significancy* 0,744 ($p>0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan rerata neutrofil yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol. Hasil uji t $VEP_1\%$ pada asma terkontrol sebagian didapatkan *significancy* 0,008 ($p<0,05$) yang berarti terdapat perbedaan rerata $VEP_1\%$ yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol.

Hasil uji nonparametrik dengan menggunakan Wilcoxon test pada asma terkontrol sebagian didapatkan jumlah eosinofil sebelum pemberian kalsitriol $7,83\pm 6,87\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $3,39\pm 2,18\%$, didapatkan bermakna ($p=0,003$). Hasil uji parametrik dengan uji t berpasangan pada asma terkontrol sebagian didapatkan jumlah neutrofil sebelum pemberian kalsitriol $39,17\pm 24,76\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $41\pm 21,22\%$, didapatkan tidak bermakna ($p=0,744$). Sedangkan nilai $VEP_1\%$ sebelum pemberian kalsitriol $67,34\pm 13,09\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $72,89\pm 13,06\%$, didapatkan bermakna ($p=0,008$) seperti terlihat pada tabel 4.

Tabel 4. Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma terkontrol sebagian terhadap pemberian kalsitriol (n=18).

	Paired Difference						t	p
					95% CI of the Difference			
	Min	Max	Mean	SD	Lower	Upper		
Eosinofil pre	1	25	7,83	6,87	4,41	11,25	-	0,003
Eosinofil post	1	10	3,39	2,42	2,18	4,59		
Neutrofil pre	10	97	39,17	24,76	26,85	51,47	-0,331	0,744
Neutrofil post	11	72	41	21,22	30,45	51,55		
VEP ₁ % pre	40	86	67,34	13,09	60,83	73,85	-0,023	0,008
VEP ₁ % post	47,25	90,5	72,89	13,06	66,39	79,38		

8. Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol

Hasil uji normalitas untuk eosinofil sebelum maupun sesudah pemberian kalsitriol pada asma tidak terkontrol menunjukkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) pada sebelum pemberian kalsitriol dan $p=0,001$ ($p<0,05$) pada sesudah pemberian kalsitriol, maka disimpulkan bahwa distribusi eosinofil tidak normal sehingga dilakukan uji nonparametrik Wilcoxon pada 2 kelompok berpasangan. Hasil uji normalitas neutrofil pada asma tidak terkontrol menunjukkan nilai $p=0,243$ ($>0,05$) pada sebelum pemberian kalsitriol dan $p=0,366$ ($>0,05$) pada sesudah pemberian kalsitriol, sedangkan uji normalitas VEP₁% pada asma tidak terkontrol menunjukkan nilai $p=0,976$ ($>0,05$) pada sebelum pemberian kalsitriol dan $p=0,292$ ($>0,05$) pada sesudah pemberian kalsitriol, maka

disimpulkan bahwa distribusi neutrofil dan VEP₁% adalah normal sehingga dilakukan uji parametrik t berpasangan.

Hasil uji nonparametrik dengan menggunakan Wilcoxon test pada asma tidak terkontrol didapatkan jumlah eosinofil sebelum pemberian kalsitriol $9,06 \pm 9,40\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $6,18 \pm 4,44\%$, didapatkan tidak bermakna ($p=0,213$) walaupun terjadi penurunan jumlah eosinofil. Hasil uji parametrik dengan uji t berpasangan pada asma tidak terkontrol didapatkan jumlah neutrofil sebelum pemberian kalsitriol $50,71 \pm 20,46\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $41,12 \pm 21,26\%$, didapatkan tidak bermakna ($p=0,075$) walaupun terjadi penurunan. Sedangkan nilai VEP₁% sebelum pemberian kalsitriol $60,17 \pm 13,10\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $70,53 \pm 17,44\%$, didapatkan peningkatan yang bermakna ($p=0,002$) seperti terlihat pada tabel 5.

Tabel 5. Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol (n=17).

	Paired Difference						t	p
					95% CI of the Difference			
	Min	Max	Mean	SD	Lower	Upper		
Eosinofil pre	2	43	9,06	9,40	4,22	13,89	-	0,213
Eosinofil post	2	18	6,18	4,44	3,89	8,46		
Neutrofil pre	14	83	50,71	20,46	40,19	61,23	1,905	0,075
Neutrofil post	8	77	41,12	21,26	30,19	52,05		
VEP ₁ % pre	38,58	88,68	60,17	13,10	53,44	66,90	-3,805	0,002
VEP ₁ % post	43	99,30	70,53	17,44	61,57	79,49		

9. Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol

Hasil uji normalitas untuk eosinofil sebelum maupun sesudah pemberian kalsitriol pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol menunjukkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) pada sebelum pemberian kalsitriol dan $p=0,000$ ($p<0,05$) pada sesudah pemberian kalsitriol, maka disimpulkan bahwa distribusi eosinofil tidak normal sehingga dilakukan uji nonparametrik Wilcoxon pada 2 kelompok berpasangan. Hasil uji normalitas neutrofil pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol menunjukkan nilai $p=0,102$ ($>0,05$) pada sebelum pemberian kalsitriol dan $p=0,070$ ($>0,05$) pada sesudah pemberian kalsitriol, sedangkan uji normalitas VEP₁% pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol menunjukkan nilai $p=0,613$ ($>0,05$) pada sebelum pemberian kalsitriol dan $p=0,625$ ($>0,05$) pada sesudah pemberian kalsitriol, maka disimpulkan bahwa distribusi neutrofil dan VEP₁% adalah normal sehingga dilakukan uji parametrik t berpasangan.

Hasil uji nonparametrik dengan menggunakan Wilcoxon test pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol didapatkan jumlah eosinofil sebelum pemberian kalsitriol $8,43\pm 8,10\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $4,74\pm 3,76\%$, didapatkan penurunan yang bermakna ($p=0,003$). Hasil uji parametrik dengan uji t berpasangan pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol didapatkan jumlah neutrofil sebelum pemberian kalsitriol $44,77\pm 23,19\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $41,06\pm 20,93\%$, didapatkan penurunan yang tidak bermakna ($p=0,338$). Sedangkan nilai VEP₁% sebelum pemberian kalsitriol $63,86\pm 13,41\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $71,74\pm 15,15\%$, didapatkan peningkatan yang bermakna ($p=0,000$) seperti terlihat pada tabel 6.

Tabel 6. Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol (n=35).

	Paired Difference						t	p
					95% CI of the Difference			
	Min	Max	Mean	SD	Lower	Upper		
Eosinofil pre	1	43	8,43	8,10	5,65	11,21	-	0,003
Eosinofil post	1	18	4,74	3,76	3,45	6,04		
Neutrofil pre	10	97	44,77	23,19	36,81	52,74	0,971	0,338
Neutrofil post	8	77	41,06	20,93	33,87	48,25		
VEP ₁ % pre	38,58	88,68	63,86	13,41	59,26	68,47	-4,772	0,000
VEP ₁ % post	43	99,30	71,74	15,15	66,53	79,94		



BAB V

PEMBAHASAN

Asma merupakan inflamasi kronik saluran napas dengan beberapa elemen selular memegang peranan penting. Elemen selular yang terlibat khususnya sel mast, eosinofil, limfosit T, makrofag, neutrofil, sel dendritik, dan sel epitel. Inflamasi kronik tersebut bersama-sama dengan hipersensitivitas saluran napas menimbulkan episode *wheezing*, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk yang berulang terutama malam atau dini hari. Obstruksi saluran napas yang terjadi bersifat reversibel baik secara spontan atau dengan pemberian terapi. Risiko berkembangnya asma merupakan interaksi faktor pejamu dan lingkungan. Faktor pejamu yang mempengaruhi perkembangan asma yaitu genetik asma, alergi (atopi), hipereaktivitas bronkus, jenis kelamin, dan ras. Faktor lingkungan dapat berupa alergen, sensitisasi lingkungan kerja, asap rokok, polusi udara, infeksi pernapasan, diet, status sosioekonomi, dan besarnya keluarga. Respons inflamasi yang menyebabkan timbulnya gejala klinis asma akan menyebabkan perubahan faal paru ke arah penurunan dimana pada asma akan memberikan gambaran obstruksi.^{1,49}

Kalsitriol merupakan bentuk metabolit aktif vitamin D yang dapat menghambat perkembangan penyakit autoimun, penyakit yang diperantarai sistem imun, dan infeksi. Vitamin D merupakan regulator sistem imun yang penting.⁵⁰ Manusia mendapatkan vitamin D dari paparan sinar matahari, makanan, dan suplemen.⁵¹ Paparan sinar matahari merupakan sumber utama vitamin D pada manusia. Radiasi sinar ultraviolet B (UVB) memfotolisis 7-*dehydro-cholesterol* di kulit menjadi previtamin D₃.⁵² Terdapatnya daya afinitas yang tinggi pada reseptor vitamin D (VDR) terhadap 1,25(OH)₂D₃ di monosit dan limfosit menguatkan hipotesis bahwa vitamin D terlibat dalam patogenesis asma melalui efek sistem imun. Vitamin D menunjukkan efek imunoregulasi

yang berinteraksi dengan banyak sel imun termasuk sel mast, sel T CD4⁺ dari fenotipe Th₁ dan Th₂, monosit, makrofag, sel dendritik, dan sel T regulator.¹⁸

Analisis hasil penelitian ini dimaksudkan untuk memperoleh gambaran perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan VEP₁ terhadap pemberian kalsitriol. Penelitian ini juga akan mengkonfirmasi apakah terdapat penurunan jumlah eosinofil, neutrofil sputum sesudah pemberian kalsitriol dibandingkan dengan jumlah eosinofil, neutrofil sputum sebelum pemberian kalsitriol, dan apakah terdapat perbaikan nilai VEP₁% sesudah pemberian kalsitriol dibandingkan sebelum pemberian kalsitriol.

1. Karakteristik subyek penelitian

Subyek penelitian berjumlah 35 orang yang terdiri dari 12 laki-laki (34,3%) dan 23 perempuan (65,7%) yang berarti sampel penelitian perempuan penderita asma lebih banyak daripada laki-laki. Penelitian oleh Widysanto tahun 2006 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta juga didapatkan bahwa perempuan lebih banyak (66%) dibanding laki-laki (34%).⁷⁵ Hasil ini sesuai dengan laporan penelitian Thompson dkk, yang menyatakan bahwa di Amerika Serikat penyakit asma lebih banyak pada perempuan.⁷⁶ Hubungan asma dengan perempuan mempunyai efek kausal yang kuat dan relevan disebabkan hormon estrogen, dimana estrogen berhubungan dengan kecenderungan kegemukan.⁷⁷

Rerata umur subyek penelitian ini secara keseluruhan adalah $44,43 \pm 11,31$ tahun. Widysanto tahun 2006 dalam penelitiannya menemukan rerata umur subyek asma secara keseluruhan adalah 35,94 tahun. Rerata umur subyek pada penelitian ini lebih tua dibanding penelitian Widysanto.⁷⁵

Klasifikasi kontrol asma dalam penelitian ini berdasarkan GINA 2009. Kelompok asma terkontrol sebagian terdiri dari 2 laki-laki (5,7%) dan 16 perempuan (45,7%). Kelompok asma tidak terkontrol terdiri dari 10 laki-laki (28,6%) dan 7 perempuan (20%). Penelitian sebelumnya pada 30 subyek yang terdiri dari asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol oleh Sari

didapatkan kelompok asma terkontrol sebagian terdiri dari 9 laki-laki (30%) dan 6 perempuan (20%), sedangkan pada asma tidak terkontrol didapatkan 9 laki-laki (30%) dan 6 perempuan (20%).⁷⁸ Dari hasil tersebut didapatkan kesamaan bahwa asma tidak terkontrol lebih banyak pada laki-laki.

Subyek penelitian yang mempunyai riwayat alergi adalah 35 orang (100%) terutama terhadap debu dan hawa dingin. Asma banyak berhubungan dengan faktor alergi. Data penelitian menunjukkan bahwa sekitar 80% penderita asma adalah asma alergi. Alergi merupakan faktor pejamu yang mempengaruhi perkembangan asma.⁴⁹

Indeks massa tubuh (IMT) responden penelitian ini terbanyak adalah termasuk IMT normal yaitu 15 orang (42,86%) disusul IMT lebih sebanyak 14 orang (40%) dan IMT kurang sebanyak 6 (17,14%). Thompson dkk, menemukan meningkatnya obese pada perempuan lebih besar sejalan dengan peningkatan jumlah asma pada perempuan.⁷⁶

Subyek penelitian merasakan batuk dan sesak napas yang pernah mereka alami sebagai keluhan utama respiratorik sebanyak 31 orang (88,6%) , mengeluh batuk saja 2 orang (5,7%), dan mengeluh sesak napas saja 2 orang (5,7%). Keluhan respirasi yang sering muncul pada penderita asma adalah sesak napas, batuk, dan *wheezing*.⁴⁹

Subyek penelitian memakai salbutamol MDI saja sebanyak 9 orang (25,7%) dan memakai salbutamol MDI ditambah golongan xantin oral sebanyak 26 orang (74,3%). Keseluruhan subyek penelitian ini (35 orang) menggunakan salbutamol melalui sediaan MDI bukan berdasarkan efektifitasnya tetapi karena memanfaatkan ketersediaan obat tersebut dari pihak asuransi (seluruh responden ini bertanggung oleh asuransi pegawai negeri dan asuransi jaminan kesehatan masyarakat/jamkesmas). Pemakaian kortikosteroid tidak dilakukan karena keterbatasan kemampuan ekonomi (terutama pasien jamkesmas).

2. Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma terkontrol sebagian terhadap pemberian kalsitriol

Inflamasi kronik saluran napas pada asma diperantarai oleh elemen selular, khususnya sel mast, eosinofil, limfosit T, makrofag, neutrofil, sel dendritik, dan sel epitel.^{1,2} Induksi sputum merupakan cara non-invasif yang aman dengan hasil yang *reproducible* dan *repeatable* untuk menilai inflamasi saluran napas pasien asma.^{79,80} Inflamasi saluran napas oleh eosinofil dikenal sebagai gambaran penting asma kronik stabil, tetapi terdapat peningkatan bukti peran inflamasi non-eosinofilik yaitu inflamasi neutrofilik pada asma persisten berat.^{13,81,82} Eosinofil mengandung granula yang menyimpan mediator inflamasi toksik dan disintesis setelah terjadi interaksi aktivasi sel. Eosinofil yang teraktivasi memicu kontraksi otot polos saluran napas, meningkatkan mikrovaskular, dan menginduksi hipereaktivitas bronkus.^{7,9} Neutrofil diduga menyebabkan kerusakan epitel akibat melepaskan bahan-bahan metabolit oksigen, protease, dan bahan kationik. Neutrofil menghasilkan sitokin dan kemokin seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , serta berperan pada asma akut dan kronik.^{1,10,13,21-23} Respons inflamasi yang menyebabkan timbulnya gejala klinis asma akan menyebabkan perubahan faal paru ke arah perburukan.

Hasil uji nonparametrik dengan menggunakan Wilcoxon test pada asma terkontrol sebagian didapatkan jumlah eosinofil sebelum pemberian kalsitriol $7,83 \pm 6,87\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $3,39 \pm 2,18\%$, didapatkan bermakna ($p=0,003$). Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan jumlah eosinofil yang bermakna sesudah pemberian kalsitriol dibanding sebelum pemberian kalsitriol. Hasil ini sesuai dengan pendapat bahwa vitamin D mempunyai efek kompleks pada fungsi biologi sel paru dan imunitas dengan mempengaruhi inflamasi, pertahanan pejamu, penyembuhan luka, perbaikan, dan proses lain.⁶⁰

Hasil uji parametrik dengan uji t berpasangan pada asma terkontrol sebagian didapatkan jumlah neutrofil sebelum pemberian kalsitriol $39,17 \pm 24,76\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $41 \pm 21,22\%$, didapatkan tidak bermakna ($p=0,744$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa neutrofil sesudah pemberian kalsitriol tetap lebih tinggi dibandingkan sebelum pemberian kalsitriol. Hasil ini sesuai dengan pendapat terdapatnya bukti peningkatan neutrofil pada proses alergi pada umumnya dan asma khususnya. Pasien dengan asma menunjukkan peningkatan aktivasi neutrofil.¹³

Hasil uji nilai $VEP_1\%$ sebelum pemberian kalsitriol $67,34 \pm 13,09\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $72,89 \pm 13,06\%$, didapatkan bermakna ($p=0,008$). Hasil penelitian ini menunjukkan perbaikan yang bermakna nilai $VEP_1\%$ sesudah pemberian kalsitriol dibandingkan dengan sebelum pemberian kalsitriol. Penelitian oleh E Rand Sutherland dkk, melaporkan bahwa penurunan kadar vitamin D pada asma berhubungan dengan gangguan fungsi paru, peningkatan hiperresponsivitas saluran napas, dan penurunan respons glukokortikoid.⁶¹

3. Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol

Hasil uji nonparametrik dengan menggunakan Wilcoxon test pada asma tidak terkontrol didapatkan jumlah eosinofil sebelum pemberian kalsitriol $9,06 \pm 9,40\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $6,18 \pm 4,44\%$, didapatkan tidak bermakna ($p=0,213$). Penelitian ini menunjukkan ketidakhaknaan hasil pada eosinofil asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol. Peran eosinofil sebagai sel utama pada proses inflamasi menunjukkan terdapat hubungan antara aktivitas eosinofil dengan beratnya derajat asma, juga peran mekanisme lamanya eosinofil untuk bertahan pada saluran napas akibat dari

sitokin dapat mengurangi terjadinya apoptosis eosinofil. Sebagai perbandingan, persistensi jalan napas eosinofilia telah dilaporkan pada pasien dengan asma meskipun dengan terapi steroid jangka panjang sekalipun.⁸³ Teori lain juga mengatakan dikarenakan berkembangnya asma dari masing-masing subyek yang berbeda-beda, pada saat paru telah mengalami *remodeling* sehingga mereka tidak akan pernah sembuh atau berjalan lambat tapi pasti selama bertahun-tahun. Perubahan struktural tertentu seperti dasar membran subepitelial yang lebih tebal berhubungan dengan inflamasi eosinofilik yang berlanjut.⁸⁴ Penelitian Bousquet dkk menunjukkan bahwa jumlah eosinofil di darah perifer dan bilasan bronkus pasien asma berhubungan dengan berat klinis asma.⁸⁵

Hasil uji parametrik dengan uji t berpasangan pada asma tidak terkontrol didapatkan jumlah neutrofil sebelum pemberian kalsitriol $50,71 \pm 20,46\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $41,12 \pm 21,26\%$, didapatkan tidak bermakna ($p=0,075$). Penelitian ini menunjukkan ketidakhaknaan hasil pada neutrofil asma tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol. Penelitian oleh Shaw dkk pada 1.197 pasien asma yang meneliti hubungan antara hitung jenis neutrofil dan eosinofil dari induksi sputum dengan fungsi paru pre-dan post-bronkodilator menunjukkan bahwa VEP_1 pre-bronkodilator berhubungan dengan inflamasi neutrofilik dan eosinofilik saluran napas, sedangkan jumlah total neutrofil berhubungan dengan VEP_1 post-bronkodilator.¹³ Asma dengan inflamasi neutrofilik cenderung menjadi lebih berat dengan destruksi jaringan dan *airway remodeling*.⁸⁶

Hasil uji nilai $VEP_1\%$ sebelum pemberian kalsitriol $60,17 \pm 13,10\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $70,53 \pm 17,44\%$, didapatkan bermakna ($p=0,002$). Hasil penelitian ini menunjukkan perbaikan nilai $VEP_1\%$ yang bermakna. Pin dkk, menemukan korelasi terbalik antara VEP_1 dan hitung sputum eosinofil.⁸⁷ Hasil penelitian Sutherland menunjukkan kenaikan nilai VEP_1 pada pemberian vitamin D.⁶¹ Beberapa penelitian *cross sectional* lain

pada orang dewasa dan anak-anak menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan fungsi paru, *wheezing*, dan kontrol asma.⁶³

4. Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil sputum dan volume ekspirasi paksa detik pertama pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol terhadap pemberian kalsitriol

Hasil uji nonparametrik dengan menggunakan Wilcoxon test pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol didapatkan jumlah eosinofil sebelum pemberian kalsitriol $8,43 \pm 8,10\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $4,74 \pm 3,76\%$, didapatkan bermakna ($p=0,003$). Hasil uji parametrik dengan uji t berpasangan pada asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol didapatkan jumlah neutrofil sebelum pemberian kalsitriol $44,77 \pm 23,19\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $41,06 \pm 20,93\%$, didapatkan tidak bermakna ($p=0,338$). Sedangkan nilai $VEP_1\%$ sebelum pemberian kalsitriol $63,86 \pm 13,41\%$ dan sesudah pemberian kalsitriol $71,74 \pm 15,15\%$, didapatkan bermakna ($p=0,000$).

Hasil penelitian ini menunjukkan hasil yang bermakna antara kelompok asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol terhadap jumlah eosinofil dan nilai $VEP_1\%$, serta tidak bermakna antara kelompok asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol terhadap jumlah neutrofil. Xystrakis dan Urry melaporkan bahwa sel T regulator $CD4^+$ manusia mensekresi IL-10 ketika distimulasi oleh vitamin D_3 . Peran vitamin D pada sintesis IL-10 juga ditunjang adanya penemuan vitamin D_3 yang dapat meningkatkan ekspresi IL-10 oleh sel dendritik, dimana IL-10 merupakan sitokin yang mempunyai potensi menurunkan proses inflamasi sehingga eosinofil dapat menurun dan menyebabkan peningkatan VEP_1 .^{18,39} Sedangkan neutrofil tetap tinggi pada penderita asma dikarenakan adanya inflamasi neutrofilik.⁸⁶

Kesesuaian antara hasil penelitian ini dengan kajian teori dapat disebabkan peran kalsitriol terhadap sel otot polos bronkus, sel mast, sel dendritik, dan sel T regulator dengan menurunkan inflamasi sehingga dapat

terjadi penurunan jumlah eosinofil dan perbaikan VEP₁% sesudah pemberian kalsitriol dibandingkan dengan sebelum pemberian kalsitriol.¹⁸ Ketidakesesuaian antara hasil penelitian ini dengan kajian teori dapat disebabkan beragam faktor variabel. Faktor variabel yang paling mempengaruhi hasil penelitian ini adalah dalam pemilihan subyek penelitian dan variabel perancu penelitian yang tidak bisa dikendalikan, hal ini sekaligus menjadi keterbatasan penelitian ini. Faktor subyek penelitian yang berpengaruh utama pada hasil penelitian ini adalah mengenai karakteristik kelompok asma. Pemeriksaan kadar vitamin D sebelum perlakuan yang tidak dilakukan membuat peneliti tidak dapat menentukan subyek yang mengalami defisiensi vitamin D sehingga subyek yang seharusnya paling tepat mendapatkan kalsitriol tidak bisa ditentukan. Pemeriksaan vitamin D yang belum bisa dilakukan di Indonesia dan membutuhkan waktu 2-3 minggu sampai mendapatkan hasil menjadi kendala penelitian ini.

Variabel perancu yang pertama penelitian ini adalah pajanan sinar matahari (ultraviolet) yang diterima seluruh responden tidak bisa dikendalikan atau diukur sehingga mempengaruhi kecukupan vitamin D masing-masing subyek penelitian. Variabel perancu yang kedua penelitian ini adalah dari unsur imunopatogenesis asma selama penelitian berlangsung, yaitu tidak bisa dikendalikannya faktor lingkungan.²⁹

BAB VI SIMPULAN DAN SARAN

A. SIMPULAN

1. Terdapat perbedaan pada jumlah eosinofil secara bermakna, dan perbedaan jumlah neutrofil sputum secara tidak bermakna sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol pada asma terkontrol sebagian.
2. Terdapat perbedaan pada nilai VEP₁% secara bermakna sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol pada asma terkontrol sebagian.
3. Terdapat perbedaan pada jumlah eosinofil dan neutrofil sputum secara tidak bermakna sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol pada asma tidak terkontrol.
4. Terdapat perbedaan pada nilai VEP₁% secara bermakna sebelum dan sesudah pemberian kalsitriol pada asma tidak terkontrol.

B. SARAN

1. Subyek yang mengalami defisiensi vitamin D tidak diketahui secara pasti merupakan keterbatasan penelitian ini sehingga disarankan jika akan dilakukan penelitian lanjutan mengenai peran kalsitriol pada asma maka perlu dilakukan pemeriksaan kadar awal vitamin D.
2. Perlu pemilihan sampel yang lebih akurat yaitu dengan pengambilan sampel penelitian secara random dan jumlah sampel yang lebih besar.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai peran kalsitriol pada asma dengan memakai biomarker yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma: pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Edisi ke-1. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004. p. 1-87.
2. The National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition and overview. In: Clark TJH, Cagnani CB, Bousquet J, Busse J, Fabbri L, Grouse L, editors. Global initiative for asthma (GINA). Glaxo Smith Kline Press; 2009. p. 1-7.
3. Guilbert TW, Denlinger LC. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev Resp Med.* 2010;4(1):71-83.
4. Kips J. Cytokines in asthma. *Eur Respir J.* 2001;18:24-33.
5. Apter JA, Weiss TS. Asthma: Epidemiology. In: Fishman AP, Elias JA, Fhisman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorder* 4th edition. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 775-87.
6. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'byme PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161:475-8.
7. Filipofic M, Cekic S. The role eosinophils in asthma. *Medicine and Biology.* 2001;8:6-10.
8. Homer Jr AB, Corry DB, Fahy JV, Burchard EG, Woodruff PG. Asthma. In: Broaddus VC, Mason RJ, Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of respiratory medicine.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 332-6.
9. Barnes PJ. Inflammatory mediators and neural mechanisms in severe asthma. In: Szeffler, Stanley J, Donald Y, M Leung, editors. *Severe asthma : pathogenesis and clinical management.* 2nd ed. Colorado: National Jewish Medical and Research Center Denver; 2001. p. 74-90.
10. Rahmawati R, Yunus F, Wiwien HW. Patogenesis dan patofisiologi asma. *Cermin Dunia Kedokteran.* 2003;141:5-11.

11. Barnes PJ. Inflammation. In: weiss EB, Stein M, editors. *Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics*. 3rd ed. Boston: Little Brown and Company; 1993. p. 80-94.
12. Surjanto E. Inflamasi eosinofil pada asma. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2005;25:118-23.
13. Monteseirin J. Neutrophils and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19(5):340-54.
14. Alsagaf H, Mangunegoro H. Nilai normal faal paru orang Indonesia pada usia sekolah dan pekerja dewasa berdasarkan rekomendasi *American thoracic society* (ATS) 1987. Surabaya: Airlangga university press; 1993. p. 1-14.
15. Davies A, Moores C. Lung function test measuring disability. In: Davies A, Editor. *The respiratory system*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier science; 2003. p. 157-66.
16. Barreiro TJ, Perillo I. An approach to interpreting spirometry. *American Family Physician*. 2004; 69:1107-14.
17. Levitzky MG. Alveolar ventilation. In: Levitzky MG, Editor. *Pulmonary physiologi*. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1999. p. 55-84.
18. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:191-9.
19. Baratawidjaya KG. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Balai Penerbit UI; 2006. p. 34-200.
20. Oosterhout AJMV, Bloksma N. Regulatory T-lymphocytes in asthma. *Eur Respir J*. 2005;26:918-32.
21. Boushey HA, Corry DB, Fahy JV. Asthma. In: Mason, Broaddus, Murray, Nadel, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2005. p. 1168-203.
22. Busse WW, Lemanske RF. Advances in immunology asthma. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344-5.
23. Mangatas SM, Hermawan HM, Ketut S. Imunologi asma bronkial. *Dexa Media Jurnal Kedokteran dan Farmasi*. 2006;(19):31-9.

24. Ryan F. Eosinophilic lung diseases: a clinical overview. [cited 2011 Dec 26]. Available from: <http://www.stacommunications.com/journals/cme/images/cmepdf/dec01/lungdisease.pdf>
25. Feong YF, Kim KI, Seo IM, Lee CH, Lee KI, Kim KN, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic and pathologic overview. *Radiographics*. 2007;27:617-39.
26. Cordier JF, Cottin V. Eosinophilic lung diseases. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey HA, editors. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc; 2005. p. 1679-701.
27. Artika D, Margono BP. Hubungan jumlah eosinofil sekret mukosa hidung dan darah tepi pada asma bronkial dalam serangan. Disampaikan pada Kongres Nasional Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Malang, 2-5 Juli, 1999.
28. Rothenberg ME. Eosinophilia. *NEJM*. 1998;338:1592-1600.
29. Barnes PJ, Rennard SJ. Pathophysiology of asthma. In: Barnes PJ, Drazen JM, editors. *Asthma and COPD basic mechanism and clinical management*. 1st ed. London: Elsevier science Ltd; 2002. p. 343-59.
30. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14:902-7.
31. John M S, Hirst J, Jose PJ, Robichaud A, Berkman N, Witt C, Twort HC et al. Human airway smooth muscle cells express and release RANTES in response to Thelper 1 cytokines: regulation by T helper 2 cytokines and corticosteroids. *J Immunol*. 1999;158:1841-7.
32. John WS, Larry B. Th2 cytokines and asthma-interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respiratory Research*. 2001;2:66-70.
33. Moser R, Fehr J, Bruijnzeel PL. IL-4 controls the selective endothelium driven transmigration of eosinophils from allergic individuals. *J Immunol*. 1992;149:1432-8.

34. Scott G, Shelby PU, Francis MC, Richard WC, Robert WE. Th2 cytokines and asthma - The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res.* 2001;2(2): 71-9.
35. Hoontrakoon R, Kailey J, Bratton D. IL-4 and TNF- α synergize to enhance eosinophil survival. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:239-41.
36. Humbert M, Durham SR, Kimmitt P, et al. Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL-13 in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99: 657-65.
37. Yuhong Z, Michael M, Roy CL. Th2 cytokines and asthma interleukin-9 as therapeutic target for asthma. *Respir Res.* 2001;2:80-4.
38. Kodama T, Matsuyama T, Kuribayashi K. IL-18 deficiency selectively enhances allergen-induced eosinophilia in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:45-53.
39. Koulis A, Robinson DS. The anti-inflammatory effects of interleukin-10 in allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:747-50.
40. Peter JB, Fan CK, Clive PP. Inflammatory mediators of asthma: An update. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1999; 50: 515-96.
41. Scott MR, Justice JP, Bradfield JF, Enright E, Sigounas A, Sur S. IL-10 reduces Th2 cytokine production and eosinophilia but augments airway reactivity in allergic mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;278:667-74.
42. Lloyd CM, Hawrylowicz CM. Regulatory T cell in asthma. *Immunity.* 2009;438-49.
43. Ryanna K, Stratigou V, Safinia N, Hawrylowicz C. Regulatory T cells in bronchial asthma. *Allergy.* 2009;64:335-47.
44. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 2008;118:3546-56.
45. Chung F. Anti inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon- γ . *Mediators of Inflammation.* 2001;10:51-9.

46. Section 2. Definition, pathophysiology, and pathogenesis of asthma, and natural history of asthma. [cited 2011 Dec 22]. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/03_sec2_def.pdf.
47. Davidson W, Lucas S, Borish L. Update on allergy immunotherapy. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*. 2005;1:161-73.
48. Morris MJ. Asthma. [cited 2011 Dec 22]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/296301-overview.pdf>
49. The National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and classification. In: Clark TJH, Cagnani CB, Bousquet J, Busse J, Fabbri L, Grouse L, editors. *Global Initiative for Asthma (GINA)*. Glaxo Smith Kline Press; 2009. p. 68-79
50. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1717S-20S.
51. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
52. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;158:20-5.
53. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011.
54. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:26-34.
55. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007;1-7.
56. Von V, Biochemiker D, Hartmann. Vitamin D receptor activation modulates the allergic immune respons. [cited 2011 Dec 22]. Available from: http://opus.kobv.de/tuberlin/volltexte/2011/2984/pdf/hartmann_bjoern.pdf
57. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):243-53.

58. Roxane Laboratories. Calcitriol. [cited 2011 Dec 22]. Available from: <http://bidocs.boehringerlingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/PIs/Roxane/Calcitriol+Capsules/CalcitriolCapsules.pdf>
59. Tracher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):50-60.
60. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respiratory Research.* 2011;12:1-9.
61. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DYM. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:699-704.
62. Brehm JM, Celedon JC, Quiros MES, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in costa rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:765-71.
63. Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *American Society for Nutrition Adv Nutr.* 2011;2:244-53.
64. Vieth R. Vitamin D Toxicity, Policy, and Science. *J Bone Miner Res.* 2007;22:64-8.
65. Kubodera N. A new look at the most successful prodrugs for active vitamin D (D hormone): alfacalcidol and doxercalciferol. *Molecules.* 2009;14:3869-80.
66. Matsumura Y. Inflammation induces glucocorticoid resistance in patients with bronchial asthma. *Anti Inflammatory and Anti Allergy Agent in Medicinal Chemistry.* 2009;8:377-86.
67. Heijink IH, Oosterhout AJMV. Strategies for targeting T-cells in allergic diseases and asthma. *Pharmacology and Therapeutics.* 2006;112:489-500.
68. Lambrecht BN, Hammad H. Biology of lung dendritic cells at the origin asthma. *J Immunity.* 2009;31:412-24.

69. Kushwah R, Hu J. Role of dendritic cells in the induction of regulatory T cells. *Kushwah and Hu Cell and Bioscience*. 2011;1:1-10.
70. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Cur Allergy Asthma Resp*. 2011;11:29-36.
71. Dahlan M. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Edisi ke 2. Jakarta: Salemba Medika; 2005. p. 1-114.
72. Yildiz F, Basyigit I, Boyaci H, Ilgazli A, Ozkara SK. Comparison of induced sputum cell counts in COPD and asthma. *Turkish Respiratory Journal*. 2003;4(2):43-6.
73. Kasjono HS, Yasril. Teknik sampling untuk penelitian kesehatan. Yogyakarta: Graha Ilmu; 2009. p. 129-34.
74. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Edisi ke 5. Jakarta: Salemba Medika; 2011. p. 1-250.
75. Widysanto A. Korelasi penilaian asma terkontrol pada penderita asma persisten sesudah pemberian kortikosteroid inhalasi dengan menggunakan asthma control scoring system dan asthma control test. Tesis Universitas Sebelas Maret. Surakarta; 2006.
76. Thompson CC, Clark S, Camargo CA. Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department. *Chest*. 2003;124:798-802.
77. Shaheen SO, Sterne JAC, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax*. 1999;54:396-402.
78. Sari FR. Perbedaan jumlah eosinofil, neutrofil dan kadar matriks metalloproteinase-9 pada sputum pasien asma tidak terkontrol dan asma terkontrol sebagian sebelum dan setelah pemberian inhalasi kortikosteroid. Tesis Universitas Sebelas Maret. Surakarta; 2012.
79. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1533-9.

80. Wardlaw AJ, Brightling C, Green R, Woltmann G, Pavord I. Eosinophils in asthma and other allergic diseases. *British Medical Bulletin*. 2005;56(4): 985-1003.
81. Douwes P, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanism. *Thorax*. 2002;57:643-8.
82. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest*. 2001;119:1329-36.
83. Zagai U, Skold C, Trulsson A, Venge P, and Lundahl J. The effect of eosinophils on collagen gel contraction and implication for tissue remodeling. *Clin. Exp. Immunol*. 2004; 135:427–3.
84. Ko FWS, Diba C, Roth M, McKay K, Johnson PRA, King GG. A comparison of airway and serum matrix metalloproteinase-9 activity among normal subject, asthmatic patients, and patients with asthmatic mucus hypersecretion. *Chest*. 2005;127:1919-27.
85. Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990;323:1033–39.
86. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008;38:872-97.
87. Barnes PJ, Simpson JL, Scott RJ, Gibson PG. Immune responses of airway neutrophils are impaired in asthma. *Experimental Lung Research*. 2009;35:554-69.