

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN  
TINGKAT KONTROL ASMA**

*RELATIONSHIP OF SERUM VITAMIN D LEVEL WITH  
ASTHMA CONTROL LEVEL*

**HAERIAH SABARUDDIN  
C185201002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 PROGRAM  
STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN  
TINGKAT KONTROL ASMA**

*RELATIONSHIP OF SERUM VITAMIN D LEVEL WITH  
ASTHMA CONTROL LEVEL*

**TESIS**

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar  
DOKTER SPESIALIS 1

Disusun dan diajukan oleh:

**HAERIAH SABARUDDIN  
C185201002**

**DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**TESIS**  
**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM**  
**DENGAN TINGKAT KONTROL ASMA**

**HAERIAH SABARUDDIN**

**C185201002**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 12 Juli 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

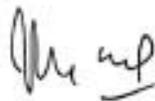
Menyetujui,

Pembimbing Utama



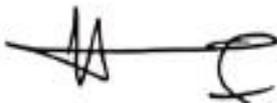
Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)  
NIP. 19650723 199703 1 003

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp. PD, K-P  
NIP. 19750613 2008 12 1 002

Ketua Program Studi Pulmonologi dan  
Kedokteran Respirasi



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), M.HPE  
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Haeriah Sabaruddin  
NIM : C185201002  
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Maret 2024

Yang menyatakan



*Haeriah Sabaruddin*  
Haeriah Sabaruddin

## ABSTRAK

HAERIAH SABARUDDIN. *Relationship Of Serum Vitamin D Level With Asthma Control Level* (dibimbing oleh Dr. dr. Muh Ilyas, SP.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp. PD, K-P)

Asma merupakan penyakit heterogen ditandai dengan gejala pernapasan yang bervariasi baik dari waktu ke waktu maupun intensitasnya, bersamaan dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi. Heterogenitas ini terkait dengan fenotipe pasien berhubungan dengan genetik dan lingkungan. Selain berbagai faktor lingkungan kekurangan vitamin D juga menjadi salah satu faktor risiko penyakit asma. Kadar vitamin D dapat mempengaruhi derajat berat asma dan keberhasilan pengobatan asma. Vitamin D juga dapat mempengaruhi efektivitas terapi glukokortikoid sebagai anti inflamasi.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *cross sectional* pada pasien asma di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan jevaringnya periode Oktober – Desember 2023. Setiap subjek penelitian dilakukan pengambilan sampel darah vena kemudian dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D di Laboratorium Penelitian RS Pendidikan Universitas Hasanuddin.

Penelitian ini melibatkan 72 subjek penelitian. Sebagian besar subjek penelitian adalah perempuan (61.1%), berusia <45 tahun (52.8%), berprofesi sebagai Ibu Rumah Tangga (29.2%), hasil IMT gizi lebih (33.3%), dan memiliki riwayat atopi (59.7%). Derajat obstruksi jalan napas subjek penelitian terbanyak obstruksi ringan (66.7%) dan derajat keparahan intermitten, persisten serta derajat eksaserbasi memiliki sampel yang sama (33.3%). Hasil penelitian menunjukkan hubungan kadar vitamin D dengan status gizi riwayat atopi, derajat kontrol asma menggunakan kuesioner ACT, derajat asma stabil serta eksaserbasi dimana  $p < 0.05$ .

Terdapat hubungan antara kadar vitamin D dengan status gizi riwayat atopi, derajat kontrol asma menggunakan kuesioner ACT, derajat asma stabil serta eksaserbasi. Tidak terdapat hubungan antara kadar vitamin D dengan derajat obstruksi yang dinilai dengan spirometri pada penelitian ini.

Kata Kunci: Kadar vitamin D, Asma stabil, eksaserbasi, ACT, spirometri

## ABSTRACT

HAERIAH SABARUDDIN. *Relationship Of Serum Vitamin D Level With Asthma Control Level (supervised by Dr. dr. Muh Ilyas, SP.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp. PD, K-P)*

*Asthma is a heterogeneous disease characterized by respiratory symptoms that vary both in time and intensity, as well as expiratory airflow restriction. This heterogeneity is related to the patient's phenotype in terms of genetics and the environment. Vitamin D deficiency is one of the risk factors for asthma, along with several environmental factors. Levels of vitamin D can affect the severity of asthma, as well as the efficacy of asthma treatment.*

*This study was a descriptive cross-sectional study on asthma patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital and its network from October to Desember 2023. Each study subject was taken for venous blood samples and then examined for vitamin D levels. in the Hasanuddin University Teaching Hospital Research Laboratory.*

*This study involved 72 research subjects. Most of the research subjects were female (61.1%), aged <45 years (52.8%), working as housewives (29.2%), overweight (33.3%), and had a history of atopy (59.7%). The degree of airway obstruction of the study subjects was mostly mild obstruction (66.7%) and the degree of severity of intermittent, persistent and exacerbation had the same sample (33.3%). The results showed the relationship of vitamin D levels with nutritional status of atopy history, degree of asthma control using questionnaires ACT degree of stable asthma and exacerbations where  $p < 0.05$ .*

*There was an relationship between vitamin D levels and nutritional status of atopy history, degree of asthma control using ACT questionnaire, degree of stable asthma and exacerbation. There was no relationship between vitamin D levels and the degree of obstruction assessed by spirometry in this study.*

*Keywords: Vitamin D levels, stable asthma, exacerbations, ACT, spirometry*

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp. P(K), Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K)** dan **dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp. P(K), FISR, FISQua, AIFO-K** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemunya memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenankan saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A** selaku Rektor UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc**, selaku Rektor UNHAS saat ini.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis di

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini.

3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), PhD** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini.
4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri Sp.PD, (K-P), Sp.P(K)**, sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS saat ini.
5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS saat ini.
6. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P (K)** sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), FAPSR, dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P(K), FISR, FISQua, AIFO-K, dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P dan dr. Sitti Munawwarah, Sp.P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS.

7. Teman-teman seangkatan Egofoni periode Juli 2020, dr. Indah Nurwati, dr. Imam Nurjaya, dr. Sri Mayasari, dr. Fenty Nisa, dr. Ramayani Batjun, dr. Late Reza, dr. Chaidir Maricar yang selalu memberikan semangat selama Pendidikan termasuk selama proses penyelesaian tesis ini.
8. Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
9. Rasa hormat dan ucapan terima kasih setinggi-tingginya kepada kedua orang tua **Drs. H. Sabaruddin Yunus, Msi** dan **Dra. Hj. Haerana Wahid** serta suami tercinta **Fausan, ST, MT, PhD**, putra tersayang **Muhammad Dizhwar** juga keluarga besar yang senantiasa tidak henti-hentinya mendukung serta mendoakan.
10. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini, kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi tingginya.

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis pun menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Amin YRA.

Makassar, Juli 2024

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	I
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....	iii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iv
<b>DAFTAR ISI</b> .....	v
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	viii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	ix
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	x
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 ASMA.....	5
2.1.1 Epidemiologi Asma .....	6
2.1.2 Patofisiologi Asma.....	6
2.1.3 Faktor Risiko Asma.....	9
2.1.4 Derajat Berat Asma.....	10
2.1.5 Derajat Kontrol Asma.....	11
2.2 Vitamin D.....	13
2.2.1 Sintesis dan Metabolisme Vitamin D .....	13
2.2.2 Peran vitamin D pada sistem imun.....	16

2.3 Keterkaitan Vitamin D pada Asma.....	20
2.3.1 Vitamin D dan Respons Inflamasi pada Asma.....	20
2.4 Kerangka Teori Penelitian .....	23
2.5 Kerangka Konsep Penelitian .....	24
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>25</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	25
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	25
3.3 Populasi dan subjek penelitian.....	25
3.2.1 Populasi penelitian .....	25
3.2.2 Subjek penelitian .....	25
3.2.3 Kriteria inklusi dan eksklusi .....	25
3.4 Sampel Penelitian .....	26
3.5 Identifikasi Variabel.....	26
3.6 Definisi Operasional dan kriteria objektif.....	27
3.7 Alur Penelitian.....	32
3.8 Prosedur Penelitian.....	32
3.9 Izin penelitian dan kelayakan etik.....	33
3.10 Analisis Data.....	33
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>34</b>
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	34
4.2 Hubungan status vitamin D dan usia.....	36
4.3 Hubungan status vitamin D dan jenis kelamin.....	36
4.4 Hubungan status vitamin D dan IMT.....	37
4.5 Hubungan status vitamin D dan Derajat asma.....	38

4.6	Hubungan status vitamin D dan ACT.....	38
4.7	Hubungan status vitamin D dan VEP <sub>1</sub> .....	39
4.8	Hubungan status vitamin D dan VEP <sub>1</sub> /KVP.....	40
<b>BAB V PEMBAHASAN.....</b>		<b>42</b>
5.1	Karakteristik subjek penelitian.....	42
5.1.1	Usia pasien.....	42
5.1.2	Jenis kelamin.....	43
5.1.3	Indeks massa tubuh.....	44
5.2	Pengaruh kadar vitamin D terhadap tingkat kontrol asma.....	44
5.2.1	Tes Kontrol Asma ( <i>Ashma Control Test / ACT</i> ).....	45
5.2.2	Spirometri (VEP <sub>1</sub> , VEP <sub>1</sub> /KVP).....	45
5.3	Keterbatasan Penelitian.....	48
<b>BAB VI PENUTUP.....</b>		<b>49</b>
6.1	Kesimpulan.....	49
6.2	Saran.....	49
<b>BAB IV DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>50</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b>	Peradangan saluran napas akut.....	6
<b>Gambar 2.</b>	Inflamasi dan remodelling pada asma .....	7
<b>Gambar 3.</b>	Patogenesis asma .....	8
<b>Gambar 4.</b>	Interaksi faktor genetik dan lingkungan pada asma.....	9
<b>Gambar 5.</b>	Metabolisme vitamin D.....	14
<b>Gambar 6.</b>	Metabolisme vitamin D (renal dan ekstra renal).....	15
<b>Gambar 7.</b>	Mekanisme sistem imun adaptif melalui pengaktifan vitamin D .....	17
<b>Gambar 8.</b>	Mekanisme sistem imun melalui pengaktifan vitamin D.....	18
<b>Gambar 9.</b>	Aktivasi imunomodulator vitamin D pada proses inflamasi asma.....	20
<b>Gambar 10.</b>	Peran Vitamin D dalam mekanisme kekebalan tubuh.....	21
<b>Gambar 11.</b>	Hubungan Vitamin D dan risiko eksaserbasi asma.....	22
<b>Gambar 12.</b>	Hubungan antara kadar vitamin D dengan ACT, VEP <sub>1</sub> dan VEP <sub>1</sub> /KVP.....	43

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Derajat asma pada keadaan stabil sebelum pengobatan.....	10
<b>Tabel 2.</b> Derajat berat eksaserbasi asma.....	11
<b>Tabel 3.</b> Klasifikasi berdasarkan derajat kontrol.....	11
<b>Tabel 4.</b> Derajat kontrol asma berdasarkan ACT.....	12
<b>Tabel 5.</b> Kategori Kadar dan Status Vitamin D [25(OH)D] .....	16
<b>Tabel 6.</b> Karakteristik Subjek Penelitian .....	3
<b>Tabel 7.</b> Karakteristik Asma pada sampel penelitian pada pasien asma stabil .....	36
<b>Tabel 8.</b> Uji Normalitas Data Numerik .....	37
<b>Tabel 9.</b> Hubungan status Vitamin D dengan karakteristik sampel penelitian.....	38
<b>Tabel 10</b> Hubungan status Vitamin D dengan status asma.....	39
<b>Tabel 11.</b> Perbandingan kadar Vitamin D berdasarkan karakteristik sampel.....	40
<b>Tabel 12.</b> Perbandingan kadar Vitamin D berdasarkan Status Asma Stabil.....	41
<b>Tabel 13.</b> Korelasi antara Kadar Vitamin D dengan Usia, IMT, ACT, VEP <sub>1</sub> , VEP <sub>1</sub> /KVP .....	42
<b>Tabel 14.</b> Karakteristik Asma pada sampel penelitian pada pasien asma Ekserbasi .....	44
<b>Tabel 15</b> Hubungan status Vitamin D dengan status asma eksaserbasi .....	44
<b>Tabel 16.</b> Perbandingan kadar Vitamin D berdasarkan Status Asma Eksaserbasi .....	45

## DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen presenting cell ATG</i>
ACT	: <i>Asthma Control Test</i>
CGRP	: <i>Calcitonin Geene Related Peptide</i>
CRP	: <i>C Reactive Protein</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T Lymphocytes</i>
DBC	: <i>Diagnostics Biochein Canada</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immonosorbent Assay</i>
FeNO	: <i>Fractional Exhaled Nitric Oxide</i>
GMCSF	: <i>Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN $\gamma$	: <i>Interferon <math>\gamma</math></i>
IGD	: <i>Instalasi Gawat Darurat</i>
Ig E	: <i>Imunoglobulin E</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>
IL-2	: <i>Interleukin-2</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-5	: <i>Interleukin-5</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-9	: <i>Interleukin-9</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
IL-13	: <i>Interleukin-13</i>
IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
IL-21	: <i>Interleukin-21</i>
KVP	: <i>Kapasitas Vital Paksa</i>

1,25D-MARRS	: 1,25D-Membrane-Associated Rapid Response Steroid Binding Protein
MCP1	: Macrophage Chemotactic Protein-1
MDP	: Muramyl Dipeptide
MHC-I	: Major Histocompatibility Complex Class I
MHC-II	: Major Histocompatibility Complex Class II
MIP	: Macrophage Inflammatory Protein
MMP-9	: Matrix Metallo Proteinase-9
NF- $\kappa$ B	: Nuclear Factor Kappa B
NTG	: N-glycosylated
NK	: Natural Killer
NOD2	: Nucleotide Oligomerization Domain 2
PAMPs	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PTH	: Parathyroid Hormon
RBD	: Receptor Binding Domain
RCT	: Randomized Controlled Trials
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
Th17	: T helper 17
T reg	: T regulator
Thf	: T helper follicular
TLR1	: Toll-like receptor 1
TLR2	: Toll-like receptor 2
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
TNF $\beta$	: Tumor Necrosis Factor- $\beta$
Treg	: T regulator
TSL	: Thymic Stromal Lymphopoietin
UVB	: Ultraviolet B
VDBP	: Vitamin D-Binding Protein

VDR : *Vitamin D Receptor*  
VDRE : *Vitamin D Response Element*  
VEP<sub>1</sub> : *Volume Ekspirasi Paksa detik pertama*  
WHO : *World Health Organizatio*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Asma adalah kelainan saluran napas kronik yang menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia. Lebih dari 300 juta orang di seluruh dunia menderita asma, dan jumlah kematian per tahun terkait asma sekitar 400.000. Investigasi epidemiologi memperkirakan beban global asma yang didiagnosis dokter pada orang dewasa di antara 70 negara peserta sebesar 4,3%. Di antara seluruh negara yang terdaftar, prevalens terendah adalah 0,2% di Cina sedangkan yang tertinggi adalah 21,0% di Australia. Peningkatan prevalens dari waktu ke waktu menyebabkan peningkatan mortalitas, morbiditas dan beban sosial ekonomi diseluruh negara. Pencegahan asma, sebagai prioritas utama kesehatan masyarakat, harus ditekankan.<sup>1-4</sup>

Asma merupakan penyakit heterogen ditandai dengan gejala pernapasan seperti mengi, sesak napas, nyeri dada, dan batuk yang bervariasi baik dari waktu ke waktu maupun intensitasnya, bersamaan dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi. Heterogenitas ini terkait dengan fenotipe pasien, didefinisikan sebagai sekumpulan sifat yang dapat diamati berhubungan dengan genetik dan lingkungan. Selain berbagai faktor lingkungan yang berhubungan dengan asma tersebut, kekurangan vitamin D juga menjadi faktor risikoi penyakit asma.<sup>5-7</sup>

Kekurangan vitamin D juga dikaitkan dengan asma. Efek perlindungan vitamin D pada asma dapat dikaitkan dengan sifat imunomodulatornya yang bekerja pada sel dendritik dan sel T untuk mempromosikan T-regulator (T-reg) mensekresi Interleukin-10 (IL-10) sendiri atau bersama dengan glukokortikoid. Interleukin-10 (IL-10) merupakan sitokin anti inflamasi yang terlibat dalam patogenesis asma IL-10 berperan sebagai *downregulation* terhadap proses inflamasi yang dikendalikan oleh sel T helper-1 (Th-1) maupun sel Thelper-2 (Th-2).<sup>4,8,9</sup> Interleukin-17 (IL-17) merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh sel T khususnya Th17 yang berperan dalam migrasi neutrofil dan respons inflamasi yang didominasi oleh neutrofil.<sup>9-11</sup>

Kadar vitamin D dapat mempengaruhi derajat berat asma dan keberhasilan pengobatan asma. Vitamin D juga dapat mempengaruhi efektivitas terapi glukokortikoid sebagai anti-inflamasi. Dalam sebuah studi disebutkan bahwa rendahnya kadar vitamin D berkontribusi pada tingkat keparahan asma.<sup>9</sup> Penatalaksanaan asma secara holistik sesuai panduan juga diperlukan upaya mengidentifikasi faktor risiko yang berperan dalam patogenesis asma, salah satunya kadar vitamin D diharapkan pada akhirnya dapat

mencapai asma terkontrol.<sup>4,9</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat vitamin D yang lebih rendah dikaitkan dengan prevalens asma yang lebih tinggi.<sup>12,13</sup> Sementara penelitian lain tidak menemukan hubungan.<sup>14-16</sup> Beberapa penelitian melaporkan adanya hubungan vitamin D dan kontrol asma.<sup>16-18</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk (2019) melalui tinjauan meta analisis dari 14 penelitian uji acak terkendali (*randomized controlled trials*) mengungkapkan adanya penurunan kadar vitamin D serum yang signifikan pada pasien asma dewasa, dan tidak ditemukan penurunan yang signifikan pada pasien asma anak.<sup>17</sup> Penelitian lainnya, Solidoro dkk (2017) melalui tinjauan sistematis dan meta analisis dari 12 penelitian observasional mengungkapkan kadar vitamin D yang rendah ditemukan pada sebagian besar pasien asma dan penurunan yang signifikan ditemukan pada pasien eksaserbasi asma.<sup>62</sup> Hasil penelitian Zhu dkk (2022) menemukan bahwa Tingkat serum vitamin D lebih tinggi memiliki efek positif pada fungsi paru dan menunjukkan korelasi yang signifikan antara vitamin D dan pasien asma.<sup>98</sup>

Kadar vitamin D serum yang dinilai adalah *25-hydroxyvitamin D (25(OH) D)* akurat digunakan sebagai indikator penilaian kadar vitamin D. Kadar yang rendah dapat terjadi karena asupan vitamin D yang rendah ataupun sedikitnya paparan sinar matahari. Pengaruh budaya yang cenderung menghindari sinar matahari karena alasan kecantikan dan lokasi geografis juga berkaitan dengan kekurangan vitamin D.<sup>3</sup>

Penelitian di Indonesia mengenai hubungan kadar vitamin D dengan tingkat kontrol asma telah dilakukan oleh Aulia dkk (2016) melalui penelitian analitik observasional mengungkapkan dari 60 pasien asma, 23 pasien dengan defisiensi vitamin D. Kadar vitamin D berhubungan secara signifikan dengan tingkat kontrol asma.<sup>4</sup> Hasil penelitian yang berbeda oleh Rina dkk (2013) terhadap 38 pasien asma persisten di poliklinik paru Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang dengan hasil kadar vitamin D juga tidak berhubungan dengan tingkat kontrol asma dan fungsi paru.<sup>9</sup> Walaupun telah banyak penelitian khususnya penelitian observasional mengenai kadar vitamin D terkait kontrol penyakit asma, namun penelitian terkait hubungan kontrol asma dan vitamin D sepanjang pemeriksaan belum banyak dilakukan sehingga mendorong peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D dengan tingkat kontrol asma.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu apakah terdapat hubungan kadar vitamin D serum terhadap tingkat kontrol asma.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui dan menganalisis hubungan kadar vitamin D serum dengan tingkat kontrol asma.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik demografis pasien asma (usia, jenis kelamin, status gizi)
2. Mengetahui hubungan status vitamin D serum dengan derajat kontrol asma
3. Mengetahui hubungan status vitamin D serum dengan derajat asma
4. Mengetahui hubungan status vitamin D serum dengan derajat obstruksi
5. Mengetahui hubungan status vitamin D serum dengan derajat eksaserbasi

### **1.4. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Terdapat hubungan karakteristik demografis pasien asma (usia, jenis kelamin, status gizi)
2. Terdapat hubungan status vitamin D serum dengan derajat kontrol asma
3. Terdapat hubungan status vitamin D serum dengan derajat asma
4. Terdapat hubungan status vitamin D serum dengan derajat obstruksi
5. Terdapat hubungan status vitamin D serum dengan derajat eksaserbasi

### **1.5. Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1 Bagi Peneliti**

1. Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.
2. Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan.

#### **1.5.2 Bagi Institusi**

1. Memberikan informasi terkait kadar vitamin D serum pasien asma dan hubungannya dengan tingkat kontrol asma.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi masukan untuk penelitian lebih lanjut

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 ASMA**

Asma adalah penyakit heterogen, yang biasanya memiliki karakteristik inflamasi kronik saluran napas. Keluhan maupun obstruksi saluran napas pada asma bervariasi, dicetuskan oleh berbagai faktor seperti aktivitas, paparan alergen atau iritan, perubahan cuaca serta infeksi virus. Gejala dan obstruksi saluran napas dapat segera berkurang dengan obat-obatan bahkan dapat mengalami bebas serangan dalam hitungan minggu atau bulan. Asma berhubungan dengan hipereaktivitas saluran napas baik terhadap stimulus secara langsung maupun tidak langsung dan berhubungan dengan inflamasi kronik saluran napas.<sup>19</sup>

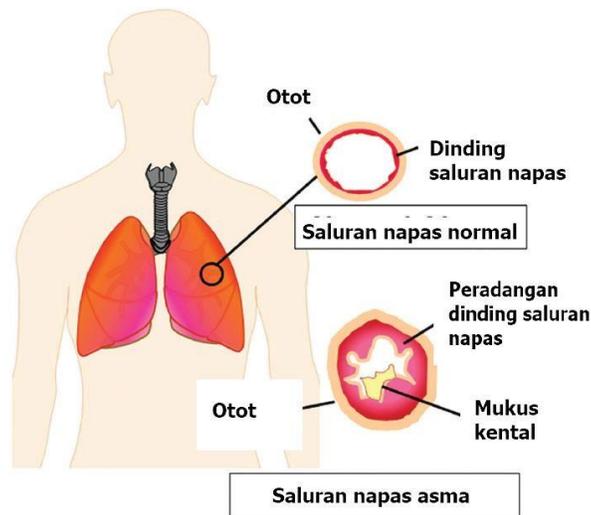
##### **2.1.1 Epidemiologi Asma**

Asma adalah penyakit kronik saluran napas yang dijumpai pada 1-18% populasi di berbagai negara maju maupun berkembang. Asma adalah masalah kesehatan global yang bisa terjadi pada semua kelompok umur, prevalensi asma pada orang dewasa lebih rendah daripada anak. Prevalensinya meningkat di banyak negara, meskipun beberapa negara telah mengalami penurunan rawat inap dan kematian akibat asma. Sekitar 300 juta manusia di dunia menderita asma dan diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 400 juta pada tahun 2025. Meskipun dengan pengobatan yang efektif, angka morbiditas dan mortalitas asma masih tetap tinggi. Satu dari 250 orang yang meninggal adalah pasien asma. Di negara maju meskipun sarana pengobatan mudah didapat, asma masih sering tidak terdiagnosis dan tidak diobati secara tepat.<sup>19</sup>

*World Health Organization* (WHO) tahun 2016 memperkirakan prevalensi asma sebanyak 235 juta penduduk dunia saat ini menderita penyakit asma dan kurang terdiagnosis dengan angka kematian lebih dari 80% di negara berkembang. Di Amerika Serikat menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2017 prevalensi asma berdasarkan umur, jenis kelamin, dan ras berturut-turut adalah 7,9% pada dewasa, 8,6% pada anak-anak, 6,3% laki-laki, 9,0% perempuan, 7,6% ras kulit putih, dan 9,9% ras kulit hitam.<sup>20</sup> Prevalensi asma tahun 2018 di Indonesia sebesar 2,4%, terdapat 16 provinsi yang mempunyai prevalensi penyakit asma yang melebihi angka nasional. Dari 16 provinsi tersebut, tiga provinsi teratas adalah DI Yogyakarta (4,5%), Kalimantan Timur (4%) dan Bali (3,9%). Sementara provinsi dengan prevalensi penyakit asma yakni Sumatera Utara (1%).<sup>21</sup>

## 2.1.2 Patofisiologi Asma

Asma merupakan inflamasi kronik saluran napas dengan berbagai sel dan elemen seluler dihubungkan dengan hiperesponsif saluran napas yang mengakibatkan episode berulang mengi, dada sesak, napas pendek dan batuk, khususnya saat malam atau dini hari. Gejala asma bervariasi, multifaktor dan secara potensial berhubungan dengan inflamasi bronkus.<sup>22,23</sup>



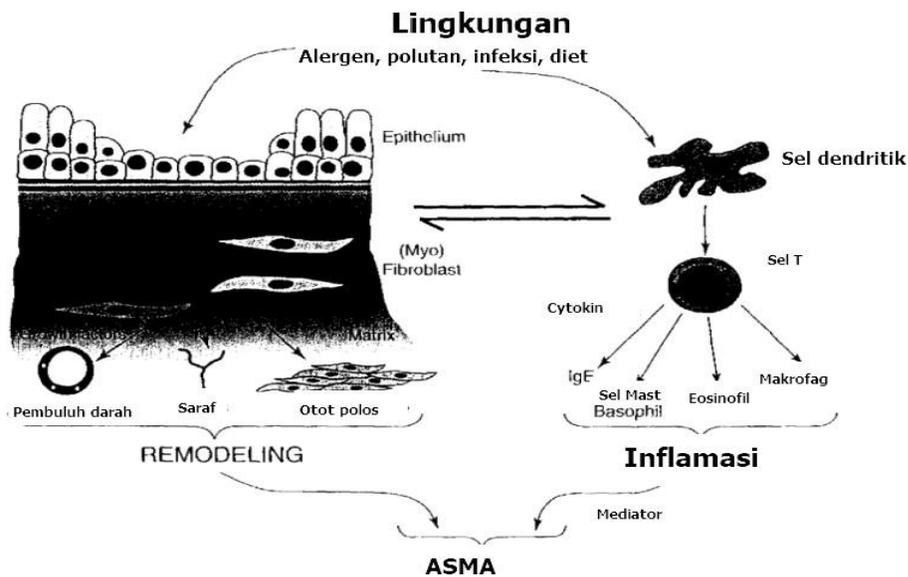
**Gambar 1.** Peradangan saluran napas akut

*(Dikutip dari 24)*

Asma dapat terjadi melalui 2 jalur, yaitu jalur imunologis dan saraf otonom. Jalur imunologis didominasi oleh antibodi imunoglobulin E (IgE), merupakan reaksi hipersensitivitas tipe I (tipe alergi), terdiri dari fase cepat dan fase lambat. Reaksi alergi timbul pada orang dengan kecenderungan untuk membentuk sejumlah antibodi IgE abnormal dalam jumlah besar, golongan ini disebut atopi. Pada asma alergi, antibodi IgE terutama melekat pada permukaan sel mast pada interstisial paru, yang berhubungan erat dengan bronkiolus dan bronkus kecil. Bila seseorang menghirup alergen, terjadi fase sensitisasi, antibodi IgE orang tersebut meningkat. Alergen kemudian berikatan dengan antibodi IgE yang melekat pada sel mast dan menyebabkan sel ini berdegranulasi mengeluarkan berbagai macam mediator.<sup>8,25</sup>

Beberapa mediator yang dikeluarkan adalah histamin, leukotrien, faktor kemotaktik eosinofil dan bradikinin. Hal ini akan menimbulkan efek edema lokal pada dinding bronkiolus kecil, sekresi mukus yang kental dalam lumen bronkiolus,

dan spasme otot polos bronkiolus, sehingga menyebabkan inflamasi saluran napas. Pada reaksi alergi fase cepat, obstruksi saluran napas terjadi segera yaitu 10-15 menit setelah pajanan alergen. Spasme bronkus yang terjadi merupakan respons terhadap mediator sel mast terutama histamin yang bekerja langsung pada otot polos bronkus. Pada fase lambat, reaksi terjadi setelah 6-8 jam pajanan alergen dan bertahan selama 16-24 jam, bahkan kadang-kadang sampai beberapa minggu. Sel-sel inflamasi seperti eosinofil, sel T, sel mast dan *Antigen Presenting Cell* (APC) merupakan sel-sel kunci dalam patogenesis asma.<sup>8,25</sup>



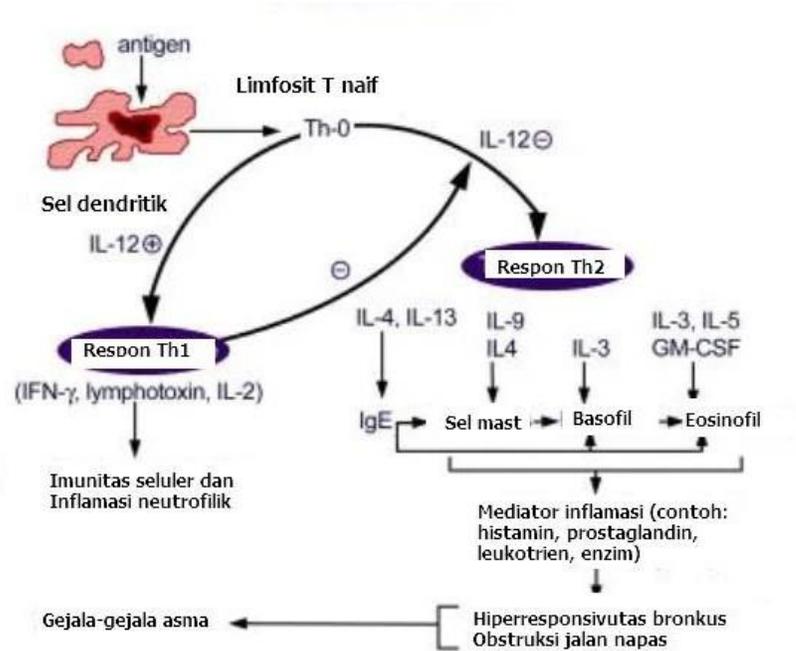
**Gambar 2.** Inflamasi dan remodeling pada asma

(Dikutip dari 19)

Pada keadaan tersebut reaksi asma terjadi melalui refleksi ujung saraf vagal pada mukosa yang tersensitisasi akan menyebabkan dilepaskannya neuropeptida sensorik senyawa P, neurokinin A dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP). Neuropeptida itulah yang menyebabkan terjadinya bronkokonstriksi, edema bronkus, eksudasi plasma, hipersekresi lendir, dan aktivasi sel-sel inflamasi. Hiperaktivitas bronkus merupakan ciri khas asma, besarnya hiperaktivitas bronkus tersebut dapat diukur secara tidak langsung, yang merupakan parameter objektif beratnya hiperaktivitas bronkus.<sup>19</sup>

Sebanyak 40% penderita asma umumnya dikaitkan dengan atopi melalui mekanisme IgE- dependent. Terdapat dua macam T- helper (Th1 dan Th2), limfosit subtype CD4+ dalam produksi sitokin. Walau, limfosit T mensekresi interleukin-3 (IL-3) dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), Th1 memproduksi IL-2, IF- $\gamma$

dan TNF  $\beta$  dan Th2 yang memproduksi sitokin berperan terjadinya asma seperti IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, dan IL-16 bertanggung jawab terhadap reaksi hipersensitivitas tipe fase lambat atau *cell-mediated*.<sup>27</sup>



**Gambar 3.** Patogenesis asma

Keterangan : Th (T helper), IL (Interleukin), Ig (Imunoglobulin), IFN $\gamma$  (Interferon gamma), GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor)

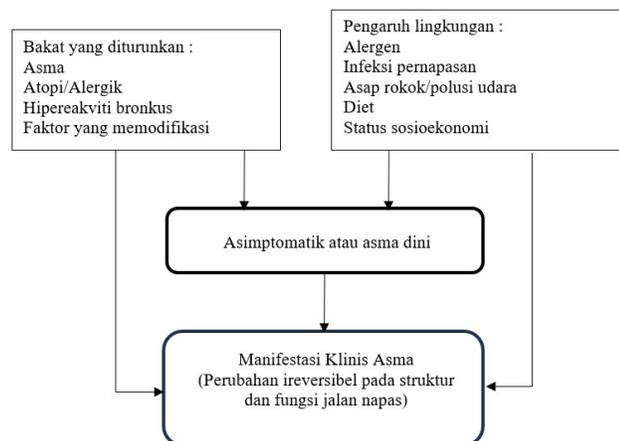
(Dikutip dari 26)

Awal terjadinya respons imun karena aktivasi limfosit T oleh antigen yang melibatkan molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC kelas II pada sel T CD4+ dan MHC kelas I di sel T CD8+). Sel dendritik *Antigen Presenting Cell* (APC) dalam saluran pernapasan, terbentuk oleh prekursornya sumsum tulang belakang, membentuk jaringan luas dan sel yang saling terhubung di epitel saluran pernapasan. Setelah itu, sel-sel berpindah ke daerah sel limfoid berkumpul di bawah oleh pengaruh GM-CSF adalah sitokin yang terjadi karena aktivitas sel epitel, fibroblast, sel T, makrofag, dan sel mast. Kemudian antigen ditangkap, sel dendritik berpindah ke lokasi yang memiliki banyak kandungan limfosit. Di lokasi tersebut, karena adanya pengaruh sitokin yang lainnya, sel dendritik matang sebagai APC efektif. Sel dendritik mendorong polarisasi sel T naïve (Th0) ke Th2 mengkoordinir sekresi sitokin yang masuk dalam *cluster gen 5q31-33 (IL-4 genecluster)*.<sup>27</sup>

### 2.1.3 Faktor Risiko Asma

Risiko berkembangnya asma merupakan interaksi antara faktor pejamu (*host factor*) dan faktor lingkungan. Faktor pejamu disini termasuk predisposisi genetik yang mempengaruhi berkembangnya asma, yaitu genetik, alergi (atopi), hipereaktivitas bronkus, jenis kelamin dan ras. Faktor lingkungan mempengaruhi individu dengan kecenderungan/predisposisi asma untuk berkembang menjadi asma, menyebabkan terjadinya eksaserbasi dan atau menyebabkan gejala-gejala asma menetap. Termasuk dalam faktor lingkungan yaitu alergen, sensitisasi lingkungan kerja, asap rokok, polusi udara, infeksi pernapasan (virus), diet, status sosioekonomi dan besarnya keluarga.<sup>19</sup>

Interaksi faktor genetik/pejamu dengan lingkungan dipikirkan melalui kemungkinan pajanan lingkungan hanya meningkatkan risiko asma pada individu dengan genetik asma, baik lingkungan maupun genetik masing-masing meningkatkan risiko penyakit asma.<sup>19</sup> Asma adalah penyakit yang diturunkan telah terbukti dari berbagai penelitian. Predisposisi genetik untuk berkembangnya asma memberikan bakat/ kecenderungan untuk terjadinya asma. Fenotip yang berkaitan dengan asma, dikaitkan dengan ukuran subjektif (gejala) dan objektif (hipereaktivitas bronkus, status IgE serum) dan atau keduanya. Alergen dan sensitisasi bahan lingkungan kerja dipertimbangkan adalah penyebab utama asma, dengan faktor lingkungan tersebut pada awalnya mensensitisasi jalan napas dan mempertahankan kondisi asma tetap aktif dengan mencetuskan serangan asma atau menyebabkan menetapnya gejala.<sup>19</sup>



**Gambar 4.** Interaksi faktor genetik dan lingkungan pada kejadian asma  
(Dikutip dari 19)

### 2.1.4 Derajat Berat Asma

Derajat beratnya asma pada keadaan stabil dan belum mendapatkan pengobatan asma standar ditentukan berdasarkan gejala asma, terbangun malam hari karena asma, gangguan aktivitas, nilai faal paru dan variasi diurnal. Pembagian derajat berat asma pada pasien dalam pengobatan lebih tinggi satu tingkat dari keadaan stabil.<sup>19</sup>

**Tabel 1.** Derajat asma pada keadaan stabil sebelum pengobatan

Derajat Asma	Gejala	Gejala malam	Faal paru
Intermitten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gejala &lt;1x/pekan</li> <li>• Tanpa gejala diluar serangan</li> <li>• Serangan singkat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤2 kali/bulan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APE ≥ 80% terbaik</li> <li>• VEP1 ≥ 80% nilai prediksi</li> <li>• Variabilitas &lt; 20%</li> </ul>
Persisten ringan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gejala &gt;1x/pekan</li> <li>• &lt;1 kali/hari</li> <li>• Serangan mengganggu aktivitas dan tidur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 2 kali sebulan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APE ≥80% terbaik</li> <li>• VEP1 ≥80% nilai prediksi</li> <li>• Variabilitas 20-30%</li> </ul>
Persisten sedang	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gejala setiap hari</li> <li>• Serangan mengganggu aktivitas dan tidur</li> <li>• Membutuhkan bronkodilator setiap hari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;1 kali/sepekan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APE 60-80% nilai terbaik</li> <li>• VEP1 60-80% nilai prediksi</li> <li>• Variabilitas&gt;30%</li> </ul>
Persisten berat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gejala terus menerus</li> <li>• Sering kambuh</li> <li>• Aktivitas fisik terbatas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sering</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APE ≤60% nilai terbaik</li> <li>• VEP1 ≤60% nilai prediksi</li> <li>• Variabilitas&gt;30%</li> </ul>

(Dikutip dari 5, 19)

**Tabel 2.** Derajat berat eksaserbasi asma

	Ringan-sedang	Berat	Mengancam jiwa
Berbicara	Frasa	Kata per kata	Penurunan kesadaran, <i>silent chest</i> , pernapasan paradoksal
Posisi	Duduk	Duduk membungkuk	
Kesadaran	Tidak agitasi	Agitasi	
Frekuensi napas	Meningkat <30 kali/menit	>30 kali/menit	
Otot bantu napas	Tidak ada	Ada	
Frekuensi nadi	100-120 kali/menit	>120 kali/menit	
Saturasi	<90-95%	<90%	
APE	>50% nilai prediksi	<50% nilai prediksi	

(Dikutip dari 5,19)

### 2.1.5 Derajat Kontrol Asma

Gejala asma yang bervariasi dalam frekuensi dan intensitas berkontribusi pada beban asma pasien. Kontrol asma yang buruk juga berkaitan erat dengan peningkatan risiko eksaserbasi asma. Kontrol gejala asma harus dinilai setiap ada kesempatan, termasuk saat kunjungan pasien untuk kontrol ke dokter.<sup>19</sup> Derajat kontrol asma dapat dinilai berdasarkan pertanyaan pada tabel 3.

**Tabel 3.** Klasifikasi berdasarkan derajat kontrol

Kontrol Gejala Asma Dalam 4 minggu terakhir pasien mengalami :	Tingkat Kontrol Gejala Asma			
		Terkontrol	Terkontrol sebagian	Tidak terkontrol
• Gejala asma di siang hari lebih dari 2 kali/pekan	Ya/tidak	Tidak ada gejala	1-2 gejala	3-4 gejala
• Apakah pernah terbangun malam hari karena asma	Ya/tidak			
• Apakah pelega dibutuhkan untuk gejala lebih dari 2 kali/pekan	Ya/tidak			
• Apakah ada pembatasan aktivitas karena asma	Ya/tidak			

(Dikutip dari 19)

Terkontrol baik bila tidak mengalami keempat hal tersebut. Terkontrol sebagian bila mengalami 1-2 dari pertanyaan tersebut dan tidak terkontrol bila mengalami 3-4 kondisi dari pertanyaan tersebut.<sup>19</sup> Derajat kontrol asma juga dapat dinilai dengan menggunakan kuesioner *Asthma Control Test* (ACT) yang terdiri dari 5 pertanyaan,<sup>19</sup> dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4.** Derajat kontrol asma berdasarkan kuesioner *asthma control test* (ACT)

	1	2	3	4	5
1. Dalam 4 minggu terakhir, seberapa sering asma mengganggu anda dalam melakukan pekerjaan di kantor, di sekolah atau di rumah?	Selalu	Sering	Kadang-kadang	Jarang	Tidak pernah
2. Dalam 4 minggu terakhir, seberapa sering anda mengalami sesak napas?	Lebih dari 1 kali sehari	1 kali sehari	3-6 kali seminggu	1-2 kali seminggu	Tidak pernah
3. Dalam 4 minggu terakhir, seberapa sering gejala asma (bengek, batuk, sesak napas, nyeri dada atau rasa tertekan di dada) menyebabkan anda terbangun malam hari atau lebih awal dari biasanya	4 kali atau lebih seminggu	1-2 kali seminggu	1 kali seminggu	1-2 kali sebulan	Tidak pernah
4. Dalam 4 minggu terakhir, seberapa sering anda menggunakan obat semprot darurat atau obat oral untuk melegakan pernapasan	>3 kali sehari	1-2 kali sehari	2-3 kali seminggu	< 1 kali seminggu	Tidak pernah
5. Bagaimana penilaian anda terhadap tingkat kontrol asma anda dalam 4 minggu terakhir?	Tidak terkontrol sama sekali	Kurang terkontrol	Cukup terkontrol	Terkontrol dengan baik	Terkontrol penuh

(Dikutip dari 19,61)

Bila total nilai ACT berjumlah 25 berarti asmanya terkontrol penuh atau total. Nilai antara 20-24 menunjukkan asma terkontrol sebagian. Nilai antara 5-19 berarti asmanya tidak terkontrol. Nilai ACT mempunyai korelasi yang baik dengan hasil pemeriksaan spirometri untuk menilai tingkat kontrol pasien asma.<sup>19</sup>

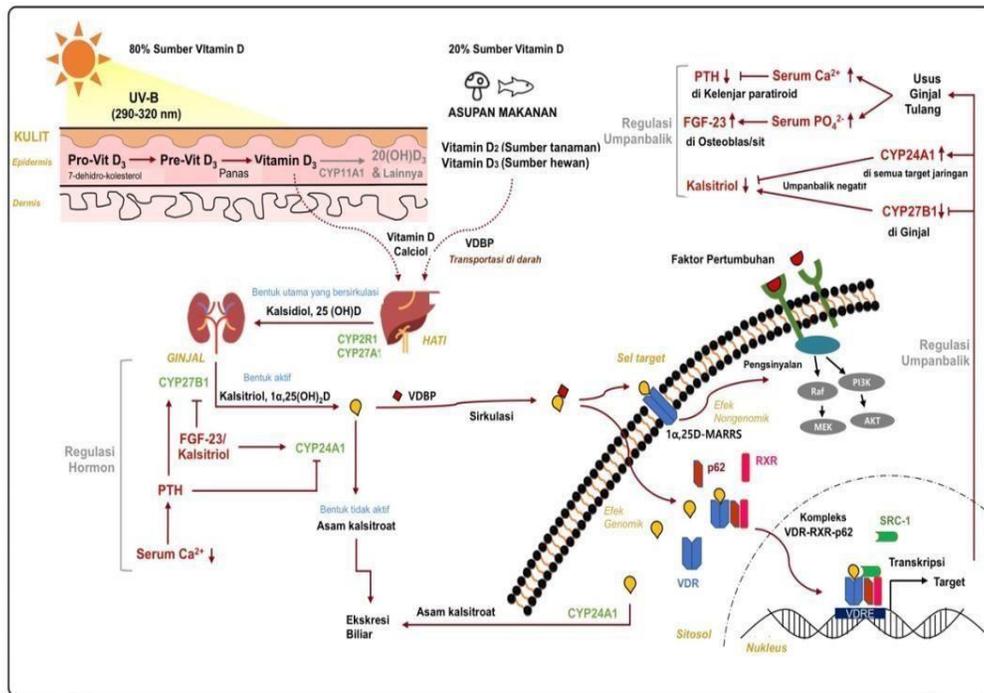
## 2.2 Vitamin D

### 2.2.1 Sintesis dan Metabolisme Vitamin D

Vitamin D adalah hormon steroid yang memberikan peran penting dalam pemeliharaan homeostasis tulang dan kalsium. Terdapat dua isoform utama vitamin D yaitu vitamin D2 (*ergocalciferol*) dan vitamin D3 (*cholecalciferol*). Vitamin D2 disintesis dari ergosterol oleh radiasi UVB pada tanaman, ragi, dan jamur dan dapat dicerna dalam makanan yang mengandung sumber nabati seperti jamur. Vitamin D3 disintesis dari 7-*dehydrocholesterol* oleh radiasi UVB di epidermis kulit dan juga dapat dikonsumsi dalam makanan yang berasal dari hewan seperti minyak ikan cod. Vitamin D (baik vitamin D2 dan D3) yang berasal dari makanan atau kulit akan mengikat *Vitamin D-Binding Protein* (VDBP) dalam sirkulasi dan dikirim ke hati.<sup>29,30</sup>

Vitamin D berasal dari makanan. Sebagian besar makanan kecuali ikan berlemak mengandung sedikit vitamin D kecuali jika diperkuat. Perbedaan dari vitamin D3 di rantai samping menurunkan afinitasnya untuk *Vitamin D-Binding Protein* (VDBP) menghasilkan pembersihan yang lebih cepat dari sirkulasi, membatasi konversinya menjadi 25 hidroksivitamin D (25OHD) dengan setidaknya beberapa dari 25-hidroksilase yang akan dijelaskan dan mengubah katabolismenya dengan 24 - *hydroxylase* (CYP24A1). Suplemen vitamin D2 dan D3 cara kerja dan efektivitasnya berbeda. Vitamin D3 dapat meningkatkan *kalsifediol* yang ada didalam darah secara lebih efektif dibandingkan vitamin D2. Selain itu, 1,25 (OH) 2D2 dan 1,25 (OH) 2D3 memiliki afinitas yang sebanding untuk VDR.<sup>31,32</sup>

Vitamin D berikatan dengan  $\alpha 2$ -*globulin* disirkulasi yang dikenal sebagai protein pengikat vitamin D dan proses transformasi metabolik dimulai di hati dan di ginjal untuk terbentuk metabolit aktif, 1,25-dihidroksivitamin D. Di dalam hati, enzim vitamin D-25-hidroksilase mengubah vitamin D menjadi 25- hidroksivitamin D. Enzim ini terletak di mikrosomal dan fraksi mitokondria hepatosit. Enzim mitokondria tidak diatur oleh kadar vitamin D organisme, sedangkan enzim mikrosom sebagian dikendalikan oleh metabolit vitamin D yang terbentuk sebelumnya. Akibatnya, kadar 25-hidroksivitamin D plasma atau serum merupakan cerminan akurat dari cadangan vitamin D pada manusia.<sup>31,33</sup>



**Gambar 5.** Metabolisme vitamin D

Keterangan :

1,25D-MARRS (1,25D-Membrane-Associated Rapid Response Steroid Binding Protein), PTH (Paratiroid Hormon), VDBP (Vitamin D Binding Protein), VDR-RXR (Vitamin D Receptor-Retinoid X Receptor)

(Dikutip dari 60)

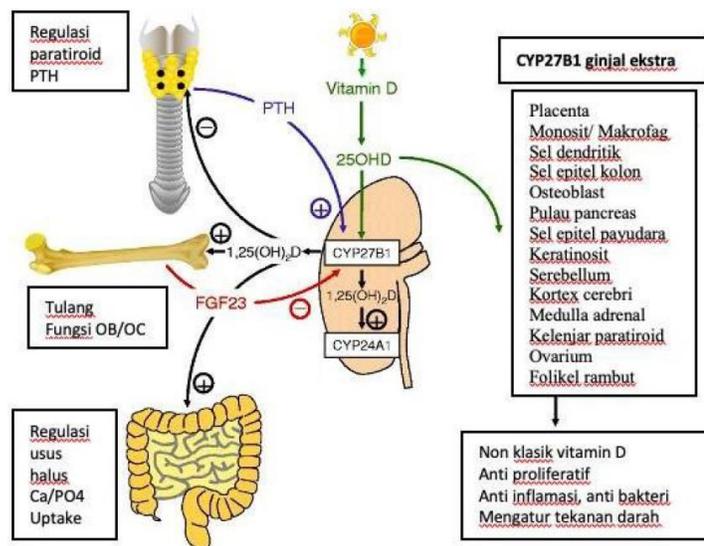
*25-Hydroxyvitamin D* tidak aktif secara biologis dalam jumlah fisiologis tetapi mengalami transformasi menjadi bentuk aktif, 1,25-dihydroxyvitamin D), di mitokondria sel tubulus proksimal ginjal. Pembentukan 1,25-dihidroksivitamin D diatur oleh beberapa faktor paling penting adalah hormon paratiroid dan fosfat anorganik serum dan secara langsung kalsium serum. Enzim yang bertanggung jawab atas transformasi metabolisme 25-hidroksivitamin D menjadi *1,25-dihydroxy* vitamin D adalah kompleks yang terdiri dari *nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate reductase*, *renal ferredoxin* dan *cytochrome P450*.<sup>31,32</sup>

Dalam kondisi kalsium ekstraseluler rendah, reseptor sensitif terhadap kalsium pada sel paratiroid memberi sinyal untuk meningkatkan sekresi PTH oleh kelenjar paratiroid. Aktivitas ini diatur dengan sangat sensitif melalui dua mekanisme. Pertama melibatkan *fibroblast growth factor 23* terkait erat dalam regulasi metabolisme fosfat / Ca. *Fibroblast growth factor 23* dominan berperan sebagai faktor fosfat dengan menghambat

ekspresi *co-transporter natrium-fosfat* dalam sel tubular proksimal tetapi juga menekan produksi 1,25 (OH)<sub>2</sub>D di ginjal dengan menghambat ekspresi CYP27B1 selanjutnya menstimulasi enzim katabolik vitamin D-24 hidroksilase (CYP24A1).<sup>31,32</sup>

Respons sel target terhadap 1,25 (OH)<sub>2</sub>D bergantung pada ekspresi reseptor vitamin D intraseluler (VDR), anggota dari superfamili reseptor inti. Ketika terikat pada 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, VDR bertindak sebagai faktor transkripsi dengan menargetkan motif DNA elemen respons vitamin D (VDRE) dalam promotor gen. Target yang paling dikenal untuk regulasi transkripsi yang dimediasi VDR termasuk gen yang terkait dengan serapan Ca dan fosfat di saluran gastrointestinal yang terlibat dalam regulasi perombakan tulang di kerangka. Respons yang dimediasi VDR memberikan tingkat kontrol umpan balik lain untuk sistem vitamin D dengan serum 1,25 (OH)<sub>2</sub>D yang bekerja untuk mengatur produksi PTH secara negatif oleh kelenjar paratiroid.<sup>31,32,33</sup>

Selain tindakan klasik ini, menjadi semakin jelas bahwa kompleks 1,25 (OH)<sub>2</sub>D-VDR yang sama dapat bertindak untuk mengatur ekspresi gen target yang tidak langsung terlibat dalam homeostasis mineral dan metabolisme tulang. Respons 'nonklasik' yang menonjol terhadap 1,25 (OH)<sub>2</sub>D termasuk efek anti-proliferatif / antikanker serta efek pada hipertensi dan imunomodulasi. Ciri utama dari banyak tindakan non-klasik vitamin D ini adalah tidak seperti efek pada kerangka, usus atau kelenjar paratiroid, sintesis 1,25 (OH)<sub>2</sub>D aktif tampaknya terjadi dengan cara khusus sel dengan CYP27B1 diekspresikan oleh banyak jaringan ekstra-ginjal dan N aktif 1,25 (OH)<sub>2</sub>D.<sup>31,32,33</sup>



**Gambar 6.** Metabolisme vitamin D (Renal dan extra-renal)

(Dikutip dari 33)

Pedoman praktek klinis dari *Endocrine Society* telah menetapkan batas level 50 nmol/L (20ng/ml) sebagai defisiensi vitamin D. Lebih lanjut, berbagai masyarakat dan badan ahli telah mendefinisikan 50 nmol/L sebagai “kebutuhan vitamin D dari hampir semua orang sehat yang normal,” dengan menggunakan kesehatan tulang sebagai dasar utama. Misalnya, tingkat batas 50 nmol/L (20ng/ml) direkomendasikan oleh *Institute of Medicine* (IOM, USA).<sup>34</sup>

**Tabel 5.** Kategori Kadar dan Status Vitamin D [25(OH)D] menurut *Endocrine Society* dan *Institute of Medicine*

Status Vitamin D	Kadar [25(OH)D] (ng/ml)	
	<i>Endocrine Society</i>	<i>Institute of Medicine</i>
Defisiensi	≤20	<12
Insufisiensi	21-29	12-19
Sufisiensi	≥30	≥20

(Dikutip dari 35,36)

### 2.2.2 Peran Vitamin D pada Sistem Imun

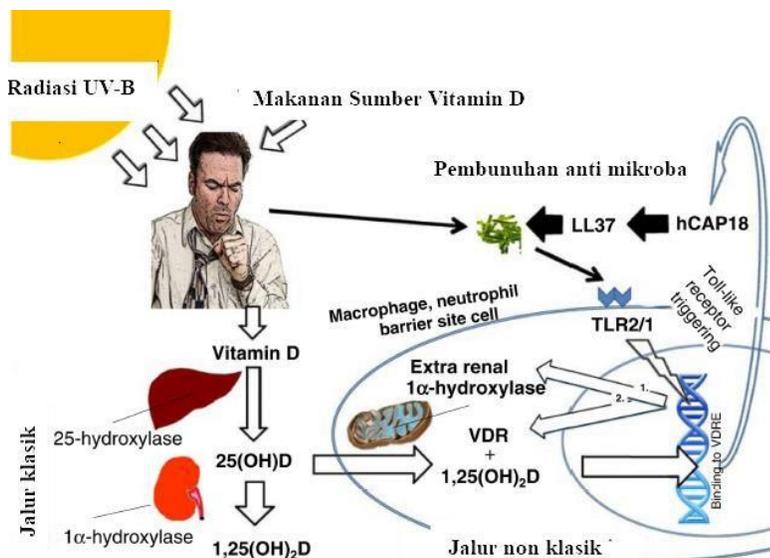
Kalsiferol memiliki peranan yang sangat potensial sebagai imunomodulator. Penelitian membuktikan bahwa kalsiferol memiliki fungsi dalam mengontrol penyakit infeksi, autoimun, toleransi terhadap transplantasi organ dan alergi.<sup>51,52</sup>

#### 1. Imunitas Bawaan

Makrofag yang teraktivasi oleh infeksi mikroorganismen akan memicu produksi lokal kalsiferol. Zat ini kemudian akan menstimulasi ikatan VDR-RXR yang terdapat pada sel makrofag tersebut dan selanjutnya akan berikatan dengan VDRE yang terdapat pada DNA. Ikatan kompleks ini akan meningkatkan produksi *cathelicidin* inaktif (hCATH) yang kemudian mengalami pembelahan sehingga menjadi *cathelicidin* bentuk aktif (LL37).<sup>53</sup> *Cathelicidin* merupakan antimikroba yang memiliki kemampuan melawan bakteri gram positif dan negatif, virus maupun jamur. *Cathelicidin* berperan penting terhadap respons imunitas bawaan pada bagian mukosa respirasi dan gastrointestinal. Beberapa literatur mengatakan bahwa berkurangnya produksi *cathelicidin* menyebabkan proses infeksi pada daerah mukosa dan kulit cenderung akan lebih mudah terjadi.<sup>53,54</sup>

Invasi mikroorganismen juga akan memicu *toll like receptors* spesifik (TLR 2/1) sehingga akan menghasilkan peningkatan produksi VDR dan enzim 1-alfahidroksilase (CYP27B1). Hal ini menyebabkan peningkatan produksi *cathelicidin*, dijelaskan bahwa 1-

alfahidroksilase merupakan enzim yang mengkonversi 25(OH)D menjadi bentuk aktif vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Proses di atas dapat terjadi apabila substrat 25(OH)D sebagai hasil metabolisme di hati tersedia.<sup>53</sup>



**Gambar 7.** Mekanisme sistem imun bawaan melalui pengaktifan vitamin D

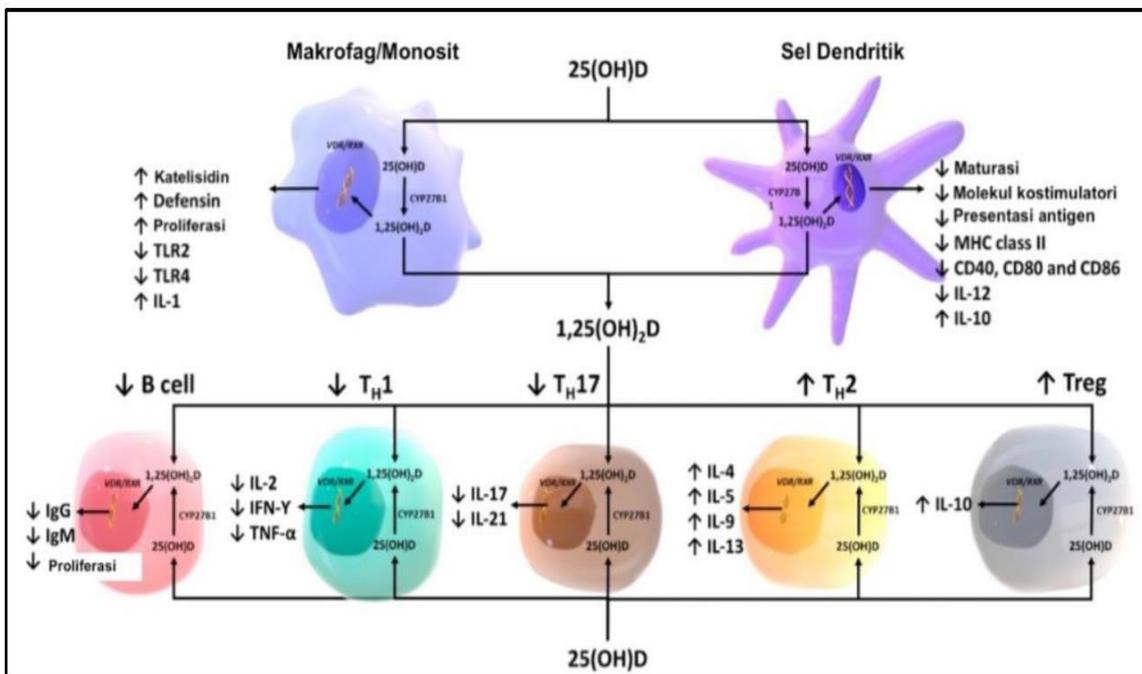
(Dikutip dari 53)

## 2. Imunitas Adaptif

Salah satu pengamatan awal yang menghubungkan vitamin D dengan sistem kekebalan adaptif adalah bahwa sel-T dan limfosit B (sel B) mengekspresikan VDR, yang meningkat seiring dengan berkembangnya sel-T atau B. Akibatnya, studi awal tentang efek vitamin D pada sel-T difokuskan pada kemampuan 1,25 (OH) 2D untuk menekan proliferasi sel-T. Namun, penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa vitamin D juga dapat mempengaruhi fenotipe sel-T, terutama melalui penghambatan sel Th1, subset dari sel-T efektor CD4+ yang terkait erat dengan tanggapan kekebalan seluler. Bersamaan dengan 1,25 (OH) 2D ini juga terbukti meningkatkan sitokin yang terkait dengan sel Th2, subset dari sel-T CD4+ yang terkait dengan imunitas humoral. Hal ini menunjukkan bahwa vitamin D dapat membantu membatasi kerusakan jaringan yang terkait dengan respons imun seluler Th1 yang berlebihan dengan mengalihkan sel-T ke fenotipe Th2.<sup>7,8,9</sup>

Efek anti proliferasi kalsitriol dalam sel B seperti penghambatan diferensiasi, proliferasi, inisiasi apoptosis dan penurunan produksi imunoglobulin pada awalnya dimediasi secara eksklusif secara tidak langsung oleh sel *T helper* (Th). Studi yang lebih baru mengkonfirmasi efek langsung tambahan dari kalsitriol pada homeostasis sel B

termasuk penghambatan memori dan generasi sel plasma, serta promosi apoptosis sel B penghasil imunoglobulin. Kontrol pada aktivasi dan proliferasi sel B, ini mungkin secara klinis penting dalam penyakit autoimun karena sel B yang memproduksi antibodi autoreaktif memainkan peran utama dalam patofisiologi autoimunitas.<sup>7,8,9</sup>



**Gambar 8.** Mekanisme sistem imun bawaan dan adaptif melalui pengaktifan vitamin D

Keterangan : TLR (Toll-like Receptor), TH ( T Helper), IL (Interleukin), IFN $\gamma$  (Interferon Gamma), TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ), Ig (Imunoglobulin), MHC (Major Histocompatibility Complex)

(Dikutip dari 59)

Stimulasi antigen sel T menyebabkan diferensiasi menjadi subkelompok yang berbeda dari sel penghasil sitokin TH1 atau sel penghasil sitokin TH2. Profil sitokin TH1 lebih bersifat pro inflamasi dan mencakup interleukin (IL) -2, IFN $\gamma$ , dan factor nekrosis tumor (TNF- $\alpha$ ), sedangkan profil sitokin TH2 lebih bersifat anti inflamasi dan alergi seperti : IL- 3, IL-4, IL-5 dan IL-10 dengan mengaktifkan sel T VDR, vitamin D menekan proliferasi TH1 dan produksi sitokin sambil mendorong proliferasi sel TH2 dan produksi sel T-regulasi. Mengingat efek inflamasi yang kuat dari TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$  dan profil proinflamasi dari sitokin TH1 mengoptimalkan kadar vitamin D dapat membantu mengatur inflamasi pada individu yang terinfeksi. Sebaliknya, defisiensi vitamin D, dapat menyebabkan keadaan "tidak teratur" dan meningkatkan proinflamasi pada individu yang terinfeksi.<sup>55-57</sup>

Selain perannya mengatur inflamasi, terdapat bukti bahwa sitokin sel-T berperan dalam produksi cathelicidin yang dimediasi vitamin D sehingga mempengaruhi kerentanan terhadap bakteri dan virus. Empat mekanisme potensial vitamin D yang dapat mempengaruhi fungsi sel tentara lain. Efek langsung endokrin pada sel T yang dimediasi melalui kalsitriol sistemik, konversi intrakrin langsung dari 25 (OH) D menjadi kalsitriol oleh sel T, efek langsung parakrin kalsitriol pada sel T setelah konversi 25 (OH) D menjadi kalsitriol oleh monosit atau sel dendritik dan efek tidak langsung pada presentasi antigen ke sel T yang dimediasi melalui APC terlokalisasi yang dipengaruhi oleh kalsitriol.<sup>55-57</sup>

Pada prinsipnya, paparan vitamin D mengarah pada pergeseran dari proinflamasi ke status kekebalan tolerogenik termasuk efek yang sangat beragam pada sub tipe sel T kalsitriol menekan proliferasi sel T helper (Th), diferensiasi dan memodulasi produksi sitokin mereka. Secara khusus, pengobatan sel T dengan kalsitriol atau analog menghambat sekresi proinflamasi Th1 (IL2, interferon- $\gamma$ , factor nekrosis tumor  $\alpha$ ), sitokin Th9 (IL9) dan Th22 (IL22) tetapi mempromosikan produksi lebih banyak sitokin Th2 anti-inflamasi (IL3, IL4, IL5, IL10). Sel Th17 yang memproduksi IL17 juga dipengaruhi oleh vitamin D. Penghambatan aktivitas Th17 tampaknya memainkan peran utama dalam pengobatan penyakit autoimun seperti yang ditunjukkan pada tikus *non-obese diabetes* (NOD).<sup>58</sup>

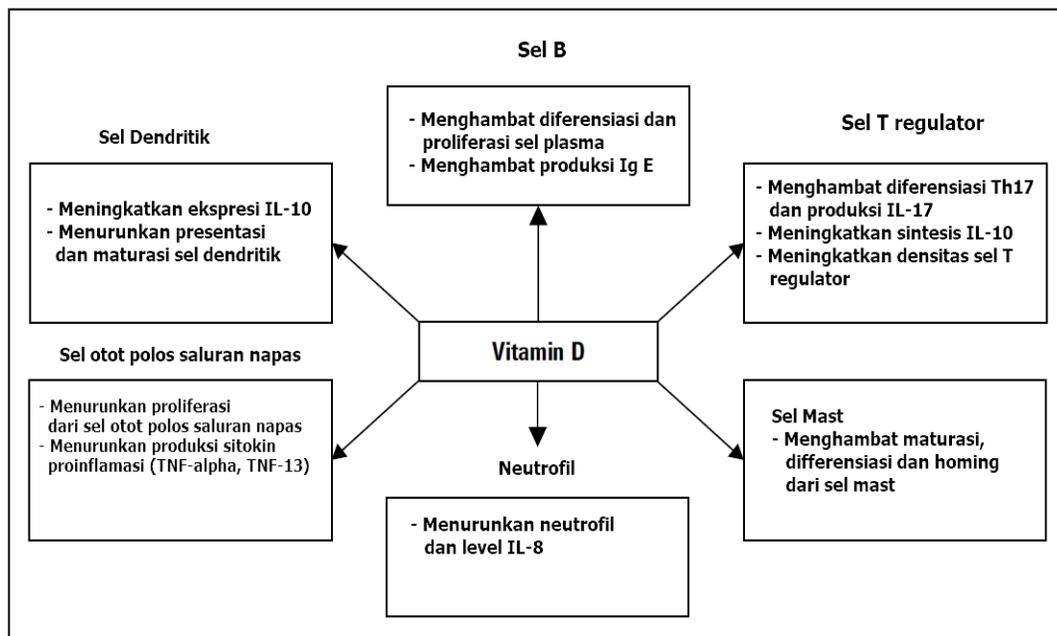
Kalsitriol ditemukan secara langsung menekan produksi IL17 pada tingkat transkripsi dan sel-T manusia yang teraktivasi terpapar kalsitriol menghasilkan penurunan status IL17, interferon- $\gamma$  dan IL21 secara signifikan.<sup>33,57</sup> Efek imun adaptif vitamin D tidak terbatas pada sel-T efektor, termasuk tindakan pada penekan atau sel-T regulasi (Treg), sekelompok sel-T CD4+ yang diketahui menghambat proliferasi sel-T CD4+ lainnya. Pengobatan sel-T CD4+ naif dengan 1,25 (OH) 2D secara potensial menginduksi perkembangan Treg dan ini dapat memberikan efek menguntungkan pada penyakit autoimun dan penolakan cangkok tubuh. Meskipun 1,25 (OH) 2D dapat merangsang perkembangan Treg secara langsung melalui ekspresi VDR oleh sel-T CD4+), Treg juga dapat bekerja melalui efek pada sel yang menghadirkan antigen.<sup>33,58</sup>

T regulator (Treg) bertindak untuk menekan respons proinflamasi oleh sel imun lain dan bertujuan untuk mencegah respons autoimun yang berlebihan secara kuat diinduksi oleh berbagai bentuk vitamin D. Tregulator dapat diinduksi dan distimulasi oleh vitamin D dalam jalur tidak langsung melalui *antigen-presenting cells* (APC), termasuk kelompok sel dendritik (DC) tetap dalam keadaan belum matang setelah pengobatan vitamin D dan oleh karena itu antigen lebih sedikit. Jalur langsung bekerja melalui efek kalsitriol sistemik atau konversi intrakrin 25 (OH) D menjadi kalsitriol oleh Treg sendiri.. Sampai saat ini, studi tentang fungsi vitamin D dan sel T terutama difokuskan pada respons sel-sel ini terhadap kalsitriol atau analog aktif.<sup>33</sup>

## 2.3 Keterkaitan vitamin D pada asma

### 2.3.1 Vitamin D dan respons inflamasi pada asma

Peran vitamin D pada asma sebagai imunomodulator, yaitu bekerja pada sel dendritik juga sel T untuk mempromosikan Treg mensekresi IL-10 baik sendiri atau bersama dengan glukokortikoid.<sup>41</sup> IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang terlibat dalam patogenesis asma, berpotensi *downregulation* terhadap proses inflamasi yang dikendalikan baik oleh sel Th1 maupun sel Th2.<sup>42</sup> Interleukin 17 (IL-17) merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh sel T khususnya Th17 yang berperan dalam migrasi neutrofil dan respons inflamasi yang didominasi oleh neutrofil.<sup>43</sup>



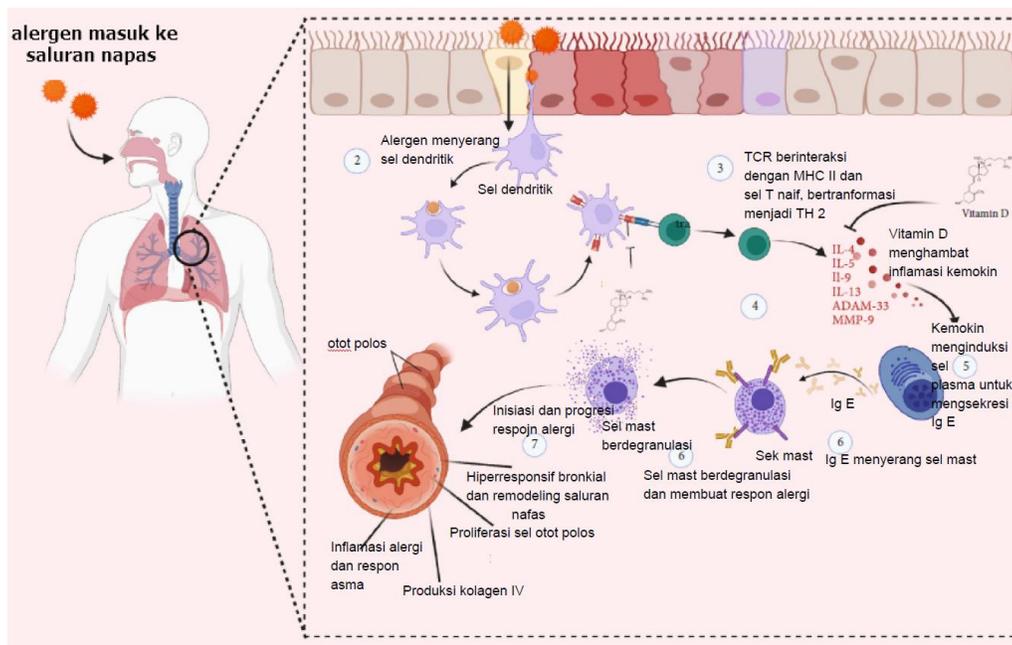
**Gambar 9.** Aktivitas imunomodulator vitamin D pada proses inflamasi asma

(Dikutip dari 18)

Gangguan pada homeostasis vitamin D dapat berkontribusi terhadap proses inflamasi pada asma. Sel Th1, Th2, dan Treg mengekspresikan VDR dan menjadi target vitamin D. Perkembangan tertentu dari sel imun membutuhkan ekspresi VDR secara intrinsik dan ekstrinsik. Vitamin D secara langsung mempengaruhi respons sel T dengan menghambat produksi sitokin Th1 (IL-2 dan IFN- $\gamma$ ), sitokin Th17 (IL-17), dan dengan merangsang produksi sitokin Th2 (IL-4).<sup>44</sup> Menurut Bozzeto dkk, pada pasien asma, sel T dan khususnya limfosit CD4+

dirangsang dan diubah dari sel T menjadi sel memori CD. Ekspresi VDR pada limfosit T CD4 meningkat drastis setelah sel teraktivasi. Penambahan  $1,25(OH)_2 D_3$  mengakibatkan penurunan sekresi IL-2 dan IFN- $\gamma$  oleh sel T CD4 dan meningkatkan produksi IL-5 dan IL-10, yang selanjutnya mengubah respons sel T menjadi dominan Th2.<sup>41-43</sup>

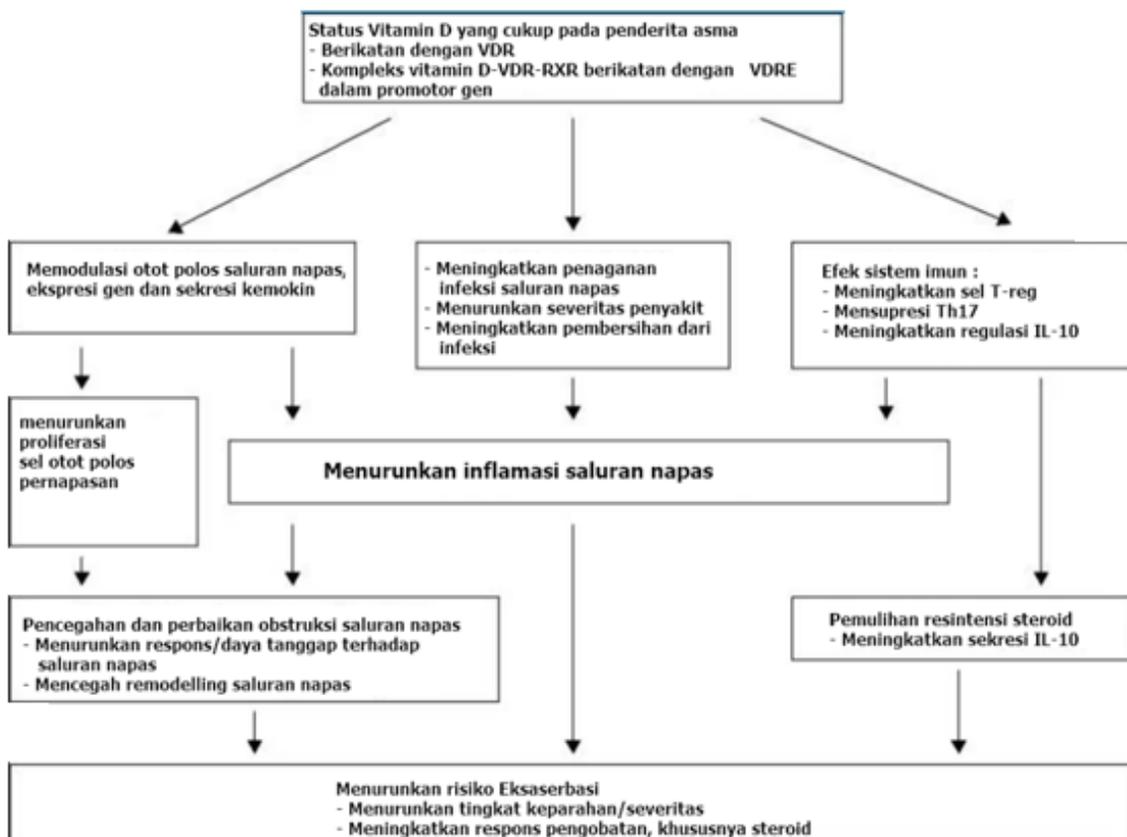
Sel imun dapat mengaktifkan vitamin D secara lokal, yang menunjukkan peran autokrin atau parakrin vitamin ini dalam sistem imun tubuh.<sup>44</sup> Vitamin D memiliki hubungan positif terhadap fungsi paru. Vitamin D mempengaruhi fungsi paru melalui beberapa mekanisme. Yang pertama melalui regulasi terhadap inflamasi dengan menurunkan respons inflamasi. Mekanisme kedua melalui *remodelling* saluran napas yang merupakan proses penting dalam patogenesis asma dan berkaitan dengan hambatan aliran udara pada saluran napas. Bentuk aktif vitamin D mampu menghambat proliferasi sel-sel otot polos saluran napas dan menurunkan produksi *matriks metaloproteinase-9* (MMP-9).<sup>20,45</sup>



**Gambar 10.** Peran vitamin D dalam mekanisme kekebalan tubuh pada patogenesis asma  
Keterangan : TH ( T Helper), IL (Interleukin), Ig (Imunoglobulin), MHC (Major Histocompatibility Complex), TCR (T Cell Receptor), MMP (Matriks Metaloproteinase), ADAM 33 (Metaloprotease 33)

(Dikutip dari 20)

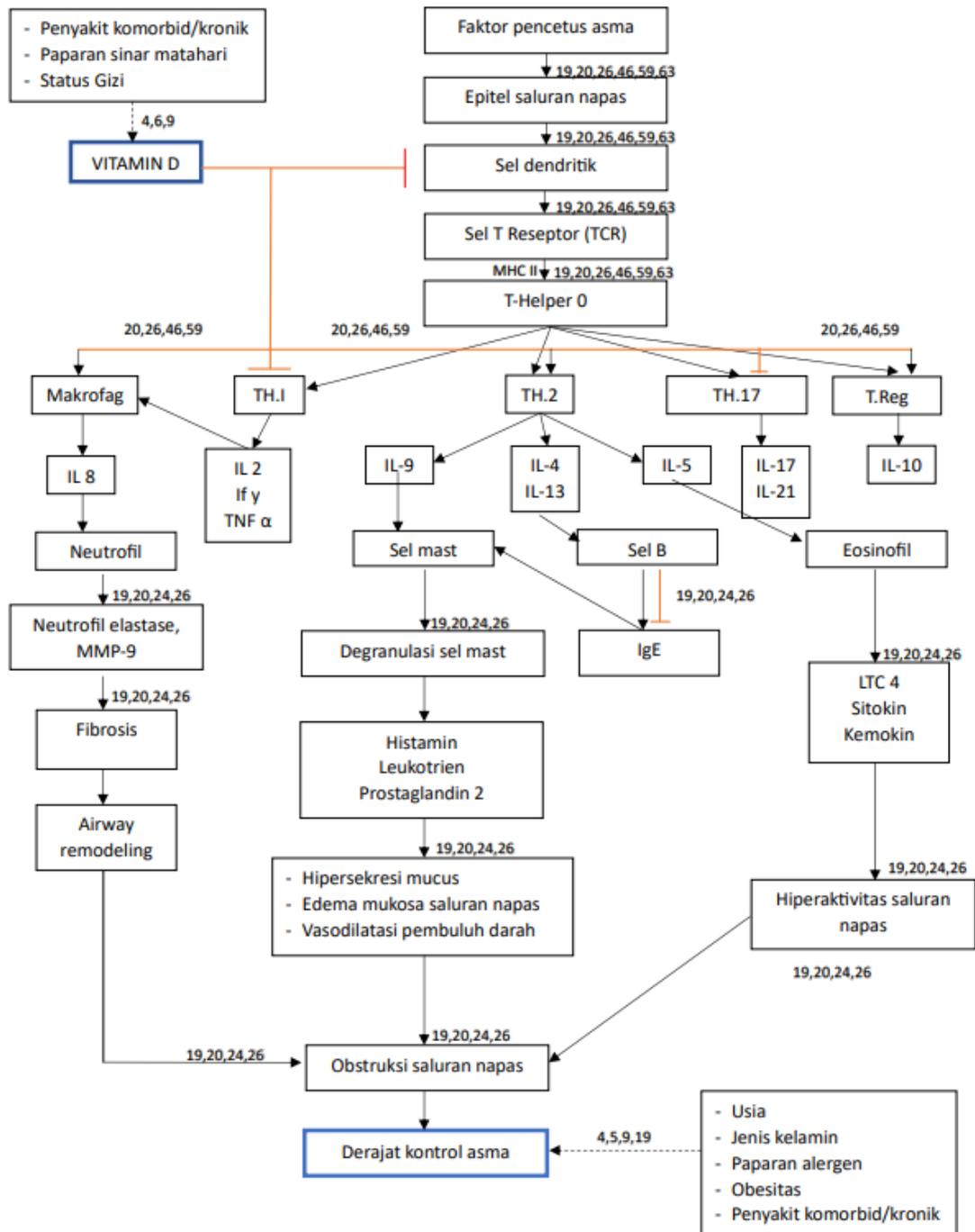
Defisiensi vitamin D dihipotesiskan berperan dalam peningkatan insidens asma dan mulai banyak diteliti. Penelitian mengenai hubungan antara asma dan vitamin D terutama pada subjek penelitian anak dan beberapa dilakukan pada subjek dewasa. Sejumlah penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berkaitan dengan inflamasi saluran napas, hiperresponsif saluran napas, penurunan fungsi paru, kontrol asma yang buruk, tingginya rawat inap serta eksaserbasi asma. Beberapa penelitian mengidentifikasi korelasi antara beberapa polimorfisme gen VDBP dan VDR serta kerentanan terhadap asma. Hasil meta analisis dan studi epidemiologi menunjukkan bahwa penurunan kadar vitamin D serum berhubungan dengan penurunan fungsi paru dan peningkatan risiko asma eksaserbasi.<sup>37,39,40</sup>



**Gambar 11.** Hubungan vitamin D dan risiko asma eksaserbasi

*(Dikutip dari 18)*

## 2.4 Kerangka Teori Penelitian

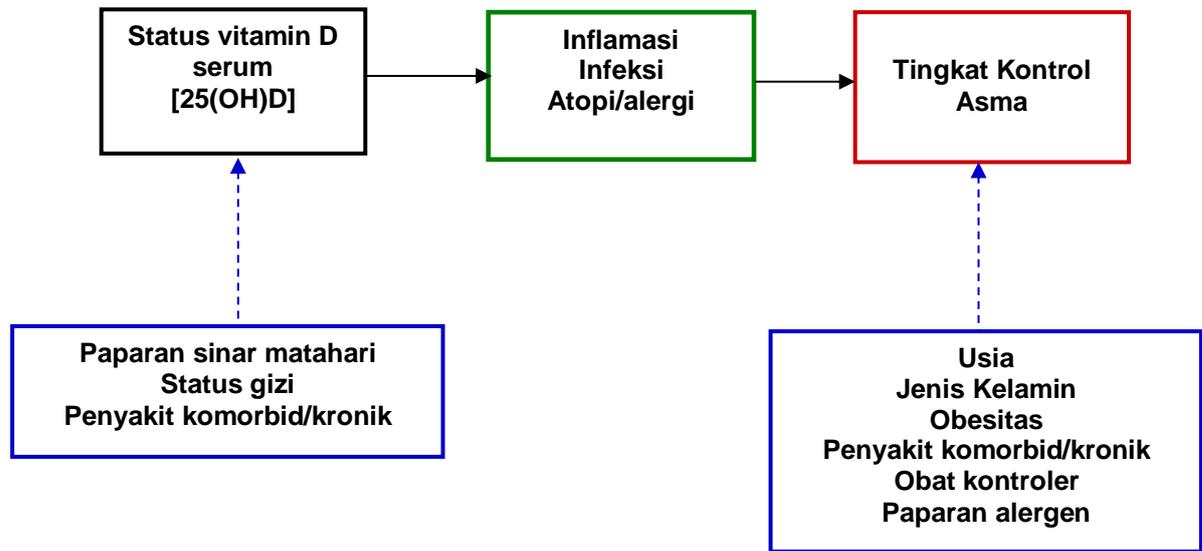


### keterangan :

- : Menginduksi
- - - - -> : Mempengaruhi
- | : Menghambat

Keterangan : TH ( T Helper), IL (Interleukin), IFN $\gamma$  (Interferon Gamma), TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ), Ig (Imunoglobulin), MHC (Major Histocompatibility Complex), TGF $\beta$  (Tumor Growth Factor- $\beta$ ), MMP (Matriks Metaloproteinase), LTC 4 (Leukotriene 4)

## 2.5 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan :

