

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat

Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP₁, dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi

Perbedaan Ekspresi miRNA- 126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh

Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa

Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun

Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review*

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 1, Januari 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat 1
Imelda Nita Saputri, Eva Lydia Munthe
- Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP₁, dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi 11
Hesti Nila Mayasari, Suradi, Ana Rima Setijadi
- Perbedaan Ekspresi miRNA- 126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh 19
Yulia Kartina, Susanthi Djajalaksana, Iin Noor Chozin, Harun Al Rasyid
- Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa 28
Jubilette Windy Hutabarat, Nuryunita Nainggolan, Amira Permatasari Tarigan, Putri Eyanoer
- Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun 34
Ririn Astuty Ningsih, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Flora Ekasari, Sita Laksmi Andarini,
- Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik 43
*Mariska Pangaribuan, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Rochsismandoko
Dicky Soehardiman, Ratnawati, Fathiyah Isbaniah, Erlang Samoedro*
- ### Tinjauan Pustaka
- Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review* 53
Anni Fithriyatul Mas'udah, Terry Yuliana Rahadian Pristya

Perbedaan Ekspresi miRNA-126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh

Yulia Kartina, Susanthy Djajalaksana, Iin Noor Chozin, Harun Al Rasyid

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Abstrak

Latar Belakang: Penemuan penting dalam beberapa dekade terakhir ini dibidang biologi dan kesehatan adalah ditemukannya micro-RNA, salah satunya adalah miRNA-126 yang terlibat dalam regulasi interleukin-13 (IL-13) dan respons sel T helper 2 (Th2). Tujuan penelitian adalah membuktikan perbedaan ekspresi miRNA-126 dan IL-13 serum pada kelompok asma terkontrol penuh dan tidak terkontrol penuh serta menganalisis hubungan antara ekspresi miRNA-126 dengan IL-13 pada kedua kelompok.

Metode: Studi kasus kontrol dilakukan pada 36 pasien asma stabil yang berkunjung ke poli paru RSUD Saiful Anwar Malang dari bulan September 2018 sampai Maret 2019. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu 18 orang pada kelompok asma terkontrol penuh dan 18 orang pada kelompok asma tidak terkontrol penuh. Dilakukan pengukuran ekspresi miRNA-126 dengan metode quantitative polymerase chain reaction (q-PCR) dan IL-13 dengan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Hasil: Ekspresi miRNA-126 lebih tinggi pada kelompok kontrol ($3,499 \pm 2,99$) dibandingkan pada kelompok kasus ($2,719 \pm 2,73$), namun perbedaan ini tidak bermakna ($P=0,273$). Kadar IL-13 lebih tinggi pada kelompok kasus ($17,285 \pm 9,37$) daripada kelompok kontrol ($11,681 \pm 5,22$) dengan perbedaan yang bermakna ($P=0,009$). Namun tidak terdapat hubungan antara ekspresi miRNA-126 dengan kadar IL-13 pada kedua kelompok.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan bermakna kadar IL-13 pada kedua kelompok yaitu kadar pada kelompok kasus lebih tinggi, namun tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi miRNA-126. Tidak ada hubungan antara ekspresi miRNA-126 dengan kadar IL-13 pada kedua kelompok. (*J Respir Indo.* 2020; 40(1): 19-27)

Kata kunci: asma, miRNA-126, interleukin-13

Differences in the Expression of miRNA-126 and Interleukin (IL)-13 in Fully Controlled and Not Fully Controlled Asthma Patients

Abstract

Backgrounds: Important finding in the last decades in the field of biology and medicine are micro-RNA (miRNA), including miRNA-126 that are involved in the regulation of interleukin-13 (IL-13) and the T helper 2 cell (Th2) response, the key components of the asthmatic response. The aim of this study is to find the difference in the expression of miRNA-126 and IL-13 serum in fully controlled and not fully controlled groups of stable asthma patients and analyze the relationship between them.

Methods: Case-control studies was conducted in 36 stable asthma patients who visited pulmonary outpatient clinic Saiful Anwar Hospital from September 2018 to March 2019. Subjects were divided into 2 groups, each group consisted of 18 fully controlled asthma and 18 not fully controlled asthma patients. The expression of miRNA-126 was measured by the quantitative polymerase chain reaction (q-PCR) and IL-13 using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results: The expression of miRNA-126 was higher in the control group (3.499 ± 2.99) than case group (2.719 ± 2.73), but the difference was not significant ($P=0.273$). The IL-13 levels were higher in the case group (17.285 ± 9.37) than control group (11.681 ± 5.22), and the difference was significant ($P=0.009$). However, there was no relationship between the expression of miRNA-126 and IL-13 levels in both groups.

Conclusions: There were differences in IL-13 levels, but there were no differences in the expression of miRNA-126 in the two groups. There was no relationship between miRNA-126 expression and IL-13 levels in both groups. (*J Respir Indo.* 2020; 40(1): 19-27)

Keywords: asthma, miRNA-126, interleukin-13

Korespondensi: Yulia Kartina

Email: yuliadhea@gmail.com

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit kronik serius yang dapat menyerang semua golongan umur baik di negara maju maupun di negara berkembang. Prevalensi asma di seluruh dunia mencapai 300 juta, dan diprediksi akan meningkat hingga 400 juta pada tahun 2025. Prevalensi ini bervariasi di masing-masing negara dan peningkatan prevalensi terutama dijumpai pada negara maju. Di Amerika, prevalensi asma 7,3% pada tahun 2001 dan meningkat menjadi 8,2% pada tahun 2009.¹

Di Indonesia asma termasuk dalam 10 besar penyebab kesakitan dan kematian. Prevalensi penyakit asma di Indonesia sebesar 13 dari 1.000 penduduk pada tahun 1995. Belum ada survei secara nasional di Indonesia. Laporan hasil penelitian mendapatkan prevalensi asma yang sangat bervariasi yang disebabkan oleh perbedaan kriteria definisi asma, metodologi penelitian, etnis, faktor lingkungan dan tempat tinggal serta status sosial ekonomi subjek penelitian.¹

Jika pasien asma sudah dalam masa pengobatan, beratnya asma dinilai berdasarkan gambaran klinis asma dan regimen pengobatan. *Global Initiative for Asthma* (GINA) telah membuat pedoman penatalaksanaan asma yang bertujuan untuk mencapai asma terkontrol. Namun pada kenyataannya pedoman itu tidak diimplementasikan secara efektif dalam praktik sehari-hari sehingga masih banyak terdapat keadaan asma yang tidak terkontrol. Berbagai faktor berperan dalam menyebabkan keadaan asma yang tidak terkontrol, di antaranya adalah usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, kebiasaan merokok, asma derajat berat, penggunaan obat kortikosteroid yang salah, genetik, penyakit komorbid, kepatuhan berobat yang buruk, pengetahuan mengenai asma, dan berat badan berlebih.²

Meskipun pengetahuan mengenai patogenesis asma semakin berkembang dalam beberapa tahun terakhir, meningkatnya insidensi asma dan kematian akibat asma menyebabkan perlunya penelitian lebih lanjut. Penyakit peradangan saluran napas berhubungan erat dengan regulasi

sistem imun, namun semakin banyak bukti menunjukkan bahwa asma juga diatur oleh berbagai microRNA (miRNA). Memahami peran miRNA dalam patogenesis asma juga dapat membantu untuk mengeksplorasi target terapeutik baru.³

miRNA adalah molekul *small non-coding RNA* yang dapat mengatur ekspresi gen. Pemahaman tentang peran miRNA menjadi lebih jelas, yaitu turut berperan dalam patogenesis penyakit paru seperti fibrosis paru, kanker paru, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan asma. Penelitian-penelitian lebih lanjut mengenai peran miRNA ini dapat memberi kita perspektif baru mengenai alat terapi dan diagnostik asma.⁴

Telah dilakukan sejumlah penelitian di bidang miRNA yang melibatkan miRNA spesifik di patofisiologi asma, salah satunya adalah miRNA-126 yang berubah ekspresinya pada kondisi asma. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa inflamasi pada asma dihubungkan dengan peningkatan miRNA-126.⁵⁻⁷ Ekspresi miRNA-126 meningkat di jaringan dinding saluran napas model tikus asma dibandingkan yang tidak asma, dan penghambatan ekspresinya secara signifikan menurunkan pengambilan eosinofil intraepitel.⁸

Berbeda dengan penelitian di atas, hasil yang berlawanan ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Soujalehto (2014) yang menyatakan bahwa subjek asma memiliki miRNA-126 yang lebih rendah daripada subjek kontrol. Penelitian tersebut menguji 6 miRNA yang diakui terlibat dalam patogenesis asma dan miRNA-126 salah satu yang menurun ekspresinya pada pasien asma dibandingkan kontrol.⁹ Berdasarkan hasil-hasil penelitian tersebut diperlukan penelitian untuk mengetahui ekspresi miRNA-126 dan interleukin-13 (IL-13) mRNA pada pasien-pasien asma yang terkontrol penuh dan tidak terkontrol penuh, sehingga hasilnya dapat dijadikan dasar sebagai target terapi asma.

METODE

Penelitian dengan menggunakan desain studi kasus kontrol dilakukan pada pasien asma bronkial

stabil yang berkunjung di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Subjek dibagi dalam kelompok terkontrol penuh (kontrol) dan tidak terkontrol penuh (kasus) untuk mengetahui peranan ekspresi miRNA-126 dan kadar IL-13. Pengambilan sampel dilakukan bulan September 2018 sampai dengan Maret 2019.

Sampel diperoleh secara konsekutif pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setiap prosedur penelitian telah disetujui oleh komite etik. Pasien secara sukarela berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Sampel dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol atau kelompok asma terkontrol penuh, adalah kelompok pasien penderita asma yang terkontrol penuh dengan nilai *Asthma Control Test* (ACT) 25, dan kelompok kasus atau kelompok asma tidak terkontrol penuh, yaitu kelompok pasien penderita asma yang terkontrol sebagian dan tidak terkontrol dengan nilai ACT <25.

Termasuk kriteria inklusi adalah penderita asma bronkial stabil yang didiagnosis di poliklinik Paru RSUD dr. Saiful Anwar Malang baik laki-laki maupun perempuan, berusia >18 tahun dan bersedia mengikuti penelitian. Sedangkan pasien akan dieksklusi jika mengalami asma eksaserbasi akut, mempunyai infeksi paru akut, infeksi paru kronik, kanker paru, PPOK, penyakit jantung, penyakit liver, diabetes mellitus (DM), perokok aktif, dan mempunyai indeks massa tubuh (IMT) ≥ 30 kg/m². Sampel sebanyak 18 orang untuk masing-masing kelompok yang memenuhi kriteria inklusi dicatat data dasarnya. Sebagai data penelitian, dilakukan pengambilan sampel darah vena terhadap pasien. Kemudian dilakukan pemeriksaan ekspresi miRNA-126 serum dengan teknik *quantitative polymerase chain reaction* (q-PCR) dan IL-13 serum dengan *Human Interleukin 13* (IL-13) enzyme-linked immunosorbent assay *ELISA Kit Cat No. MBS77090*.

Uji distribusi normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Untuk mengetahui hubungan ekspresi miRNA-126 dan IL-13 dengan status kontrol asma uji *Mann-Whitney* karena data tidak terdistribusi normal. Sementara untuk mengetahui hubungan antara variabel digunakan korelasi Spearman.

HASIL

Selama periode penelitian, melibatkan 36 pasien dengan riwayat diagnosis asma yang memenuhi kriteria inklusi, pasien-pasien tersebut juga dilakukan pemeriksaan spirometri, sudah menggunakan obat pengontrol (LABA+ICS) dan dibagi dalam kelompok kontrol dan kasus. Sebanyak 18 pasien sebagai kelompok kontrol, dan 18 pasien sebagai kelompok kasus (10 pasien asma stabil terkontrol sebagian dan 8 pasien tidak terkontrol), serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*). Satu sampel dari kelompok kasus dikeluarkan untuk penilaian ekspresi miRNA-126 karena tidak mengekspresikan miRNA-126 pada serum darahnya.

Berdasarkan rekapitulasi data dasar subjek penelitian, maka didapatkan karakteristik sosiodemografi seperti yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Subjek Penelitian

Karakteristik	Kasus (N=18)	Kontrol (N=18)	Total (n=36)	P
Jenis Kelamin				
Pria	2 (11%)	5 (28%)	8 (22%)	0,983
Wanita	16 (89%)	13 (72%)	28 (78%)	
Usia (tahun)				
21 – 30	2 (11%)	4 (22%)	6 (18%)	0,500
31 – 40	5 (28%)	9 (50%)	14 (37%)	
41 – 50	5 (28%)	4 (22%)	9 (25%)	
51 – 60	6 (33%)	1 (6%)	7 (20%)	
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)				
<18,5	2 (11%)	1 (6%)	3 (8%)	0,255
18,5 – 24,9	12 (67%)	11 (61%)	23 (64%)	
25 – 29,9	4 (22%)	6 (33%)	10 (28%)	
Tingkat Pendidikan				
SD / SMP	2 (11%)	0 (0%)	2 (6%)	0,627
SMA	7 (39%)	6 (33%)	13 (36%)	
Diploma 3	1 (6%)	0 (0%)	1 (3%)	
Sarjana (S1/S2)	8 (44%)	12 (67%)	20 (55%)	
Pekerjaan				
Bekerja	9 (50%)	16 (88%)	25 (69%)	0,629
Tidak bekerja	7 (39%)	1 (6%)	8 (22%)	
Mahasiswa	2 (11%)	1 (6%)	3 (9%)	
Riwayat Atopi Keluarga				
Ada	13 (72%)	16 (89%)	29 (81%)	1,000
Tidak ada	5 (28%)	2 (11%)	7 (19%)	
Riwayat Atopi Lain				
Ada	14 (78%)	15 (83%)	29 (81%)	0,229
Tidak ada	4 (22%)	3 (17%)	7 (19%)	
Jumlah Eosinofil Absolut				
<350	7 (39%)	13 (72%)	20 (56%)	0,907
≥ 350	11 (61%)	5 (28%)	16 (44%)	
VEP ₁				
<80%	14 (78%)	6 (33%)	20 (56%)	0,753
$\geq 80%$	4 (22%)	12 (67%)	16 (44%)	

Ket: SD=sekolah dasar; SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas; S1=sarjana; S2=magister; VEP₁=volume ekspirasi paksa detik pertama

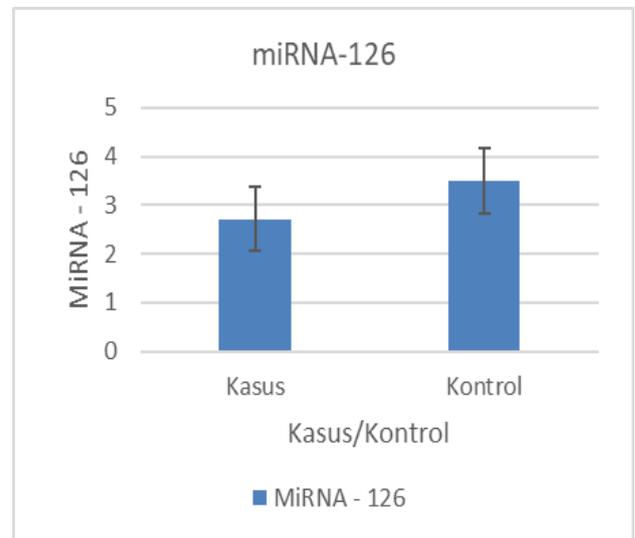
Sebagian besar subjek penelitian adalah perempuan sebanyak 28 orang (78%), dibandingkan laki-laki sebanyak 8 orang (22%). Distribusi usia subjek penelitian paling banyak adalah 31-40 tahun sebanyak 14 orang (37%). Latar belakang pendidikan subjek mulai dari Sekolah Dasar (SD) hingga sarjana. Berdasarkan tingkat pendidikan, sebagian besar subjek penelitian adalah sarjana, yaitu sebanyak 20 orang (55,6%), dan berdasarkan IMT, rerata subjek memiliki berat badan normal yaitu sebanyak 23 orang (64%).

Sebagian besar subjek adalah pekerja yaitu sebanyak 25 orang (65%), diikuti subjek tidak bekerja sebanyak 8 orang (22%) dan terdapat 2 orang subjek penelitian yang berstatus mahasiswa S1. Sebanyak 29 subjek (81%) memiliki riwayat atopi dalam keluarganya dan mempunyai riwayat atopi di tempat lain. Sementara berdasarkan jumlah eosinofil darah absolut, sebanyak 16 subjek (44%) mempunyai jumlah eosinofil >350 sel/ μ l. Pada kelompok kasus, sebagian besar subjek mempunyai nilai volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁) <80%, yaitu 14 subjek (78%), sedangkan pada kelompok kontrol sebagian besar subjek mempunyai nilai VEP₁ >80% yaitu 12 subjek (67 %).

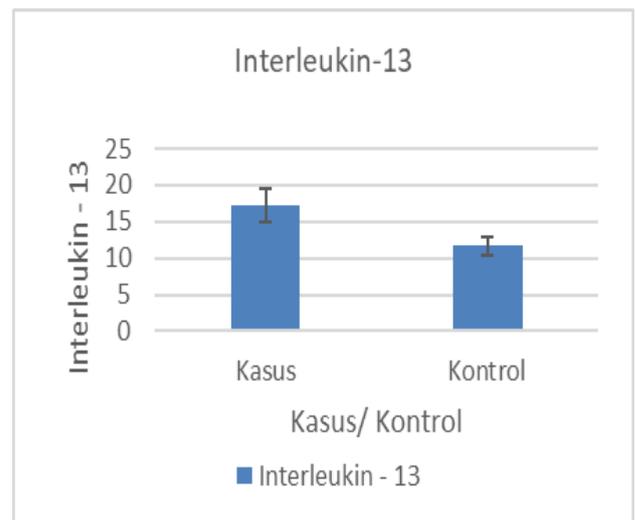
Jumlah data <50 maka yang dijadikan acuan uji normalitas data adalah uji *Shapiro-Wilk*. Satu sampel dari kelompok kasus dikeluarkan dari penelitian karena tidak mengekspresikan miRNA-126. Melalui hasil uji *Shapiro-Wilk*, diketahui bahwa kedua data memiliki nilai $P < 0,05$, maka disimpulkan bahwa data miRNA-126 pada penelitian ini tidak memiliki distribusi normal. Ekspresi miRNA-126 lebih tinggi pada kelompok kontrol ($3,499 \pm 2,99$) dibandingkan kasus ($2,719 \pm 2,73$) (Gambar 1).

Dari uji *Mann-Whitney* didapatkan $P = 0,273$, sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada ekspresi miRNA-126 baik pada kelompok kontrol maupun kelompok kasus (Tabel 2). Melalui hasil uji *Shapiro-Wilk* diketahui bahwa data pada kelompok kasus memiliki nilai $P < 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data IL-13 pada kelompok kasus pada penelitian ini tidak memiliki distribusi normal, maka uji pengaruh

dilakukan dengan uji *Mann-Whitney*. Kadar IL-13 lebih tinggi pada kelompok kasus ($17,285 \pm 9,37$) dibandingkan pada kelompok kontrol ($11,681 \pm 5,22$) (Gambar 2). Dari hasil uji *Mann-Whitney* didapatkan $P = 0,009$, sehingga disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar IL-13 pada kedua kelompok (Tabel 3).



Gambar 1. Grafik Perbandingan Ekspresi miRNA-126 Pada Kelompok Kontrol dan Kasus.



Gambar 2. Grafik Perbandingan Kadar IL-13 Pada Kelompok Kontrol dan Kasus

Karena data miRNA-126 tidak memiliki distribusi normal, maka uji korelasi yang dipilih adalah uji Spearman. Melalui uji Spearman, didapatkan bahwa ekspresi miRNA-126 memiliki hubungan negatif sangat lemah dengan ekspresi IL-13 ($r = -0,069$), tetapi korelasi ini tidak bermakna secara statistik ($P = 0,785$) (Tabel 4).

Tabel 2. Karakteristik ekspresi miRNA-126

Kelompok	Rerata	Median	SD	Maks	Min	Normalitas	P
Kontrol (n=18)	3,499	2,738	2,99	10,77	0,577	0,017	0,273
Kasus (n=18)	2,719	2,169	2,73	9,75	0,002	0,012	

Tabel 3. Karakteristik kadar IL-13

Kelompok	Rerata	Median	SD	Maks	Min	Normalitas	P
Kontrol (n=18)	11,681	12,03	5,22	22,653	2,503	0,379	0,009
Kasus (n=18)	17,285	15,45	9,37	51,612	10,11	<0,001	

Tabel 4. Uji Spearman antara miRNA-126 dan IL-13 Pada Kelompok Kontrol

		miRNA-126	IL-13
miRNA-126	Koefisien korelasi (r)	1	-0,069
	Sig. (2-tailed)	-	0,785
IL-13	Koefisien korelasi (r)	-0,069	1
	Sig. (2-tailed)	0,785	-

Ket: miRNA=microRNA; IL=interleukin.

Melalui uji Spearman, didapatkan bahwa ekspresi miRNA-126 memiliki hubungan positif lemah dengan ekspresi IL-13 ($r=0,257$), tetapi korelasi ini tidak bermakna secara statistik ($P=0,319$) (Tabel 5).

Tabel 5. Uji Spearman antara miRNA-126 dan IL-13 Pada Kelompok Kasus

		miRNA-126	IL-13
miRNA-126	Koefisien korelasi (r)	1	0,257
	Sig. (2-tailed)	-	0,319
IL-13	Koefisien korelasi (r)	0,257	1
	Sig. (2-tailed)	0,319	-

Ket: miRNA=microRNA; IL=interleukin.

PEMBAHASAN

Distribusi penderita berdasarkan kelompok usia pada penelitian ini menunjukkan gambaran bahwa pada kelompok kasus dan kontrol subjek didominasi usia 31-40 tahun, perempuan lebih banyak daripada laki-laki. Menurut Morris, prevalensi asma lebih besar pada perempuan setelah pubertas, dan mayoritas kasus onset dewasa yang didiagnosis pada orang yang lebih tua dari 40 tahun terjadi pada perempuan. Hal ini karena anak laki-laki lebih mungkin dibandingkan anak perempuan mengalami penurunan gejala pada akhir remaja. Dua per tiga dari semua kasus asma didiagnosis sebelum pasien berusia 18 tahun. Sekitar separuh dari semua anak yang didiagnosis menderita asma mengalami penurunan atau hilangnya gejala pada awal masa dewasa.¹⁰

Dalam penelitian ini sampel dipilih mempunyai IMT <30 kg/m², yang terbanyak adalah antara 18,5-24,9 kg/m² (kriteria *normoweight*), hal ini untuk

menyingkirkan kemungkinan fenotip asma dengan obesitas, serta penyakit kronik terkait obesitas yang dapat mempengaruhi biomarker yang diteliti. Orang dengan obesitas mempunyai kecenderungan untuk mengalami sindrom metabolik. Sindrom metabolik adalah kombinasi dari sejumlah kondisi, yaitu hipertensi, hiperglikemi, hiperkolesterolemia, dan obesitas, yang dialami secara bersamaan.¹¹

Sebagian besar subjek penelitian mempunyai tingkat pendidikan tertinggi adalah sarjana yaitu 20 subjek (55%) pada kedua kelompok dan pada kelompok terkontrol penuh sebanyak 12 subjek. Mencapai dan mempertahankan asma terkontrol merupakan tujuan utama dari penatalaksanaan asma, yaitu kondisi optimal yang memungkinkan pasien asma dapat melakukan aktivitas kehidupannya seperti orang sehat lainnya. Indikator asma terkontrol adalah tidak ada gejala, tidak ada keterbatasan aktivitas, tidak ada gejala pada malam hari, tidak memerlukan obat pelega, fungsi paru normal dan tidak ada serangan asma sepanjang tahun.¹²

Tingkat kontrol asma dapat dicapai dengan pengobatan medikamentosa serta *self management* pasien asma yang baik dan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi tingkat kontrol asma tersebut adalah pengetahuan tentang penyakit asma. Pengetahuan mengenai asma sangat penting dalam mencapai kontrol asma. Pengetahuan pasien tentang penyakit asma merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi tingkat kontrol asma. Pasien asma dengan strata pendidikan tinggi seharusnya mempunyai *self management* yang baik terhadap penyakitnya, sehingga dapat mempertahankan status terkontrol asma. Semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang semakin terkontrol asmanya. Seseorang yang memiliki tingkat pendidikan yang lebih tinggi pada umumnya

mempunyai wawasan luas sehingga lebih mudah menyerap dan menerima informasi, serta dapat ikut berperan serta aktif dalam mengatasi masalah kesehatan dirinya.¹³

Sebagian besar subjek penelitian mempunyai riwayat atopi di keluarganya yaitu 29 subjek (81%) dan riwayat atopi lainnya juga sebanyak 29 subjek (81%) baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol. Hal ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang mengambil sampel pasien asma stabil di RSSA, yaitu dari keseluruhan subjek penelitian ($n=38$ subjek), 23 subjek (60,53%) memiliki riwayat keluarga asma dan atopi, sedangkan 15 subjek (39,47%) tidak memiliki riwayat keluarga.

Berdasarkan riwayat atopi, sebanyak 31 subjek (81,59%) memiliki riwayat atopi.¹⁴ Atopi didefinisikan sebagai kecenderungan seseorang untuk memproduksi antibodi imunoglobulin E (IgE) dalam respons terhadap alergen. Sejarah atopi pada awal kehidupan menjadi salah satu faktor risiko terjadinya asma persisten. Survei populasi besar di Amerika Serikat, *The 3rd National Health and Nutrition Examination Survey* menemukan pada kelompok orang berusia 6-59 tahun, sebanyak 56,3% dari asma di Amerika disebabkan karena atopi.¹⁵

Peradangan saluran napas eosinofilik, yang ditunjukkan oleh peningkatan konsentrasi dahak eosinofil, terkait erat dengan risiko eksaserbasi asma berat dan hilangnya kontrol asma dengan inhalasi kortikosteroid, meskipun mekanisme pathogenesis tetap tidak terdefinisi. Penelitian terbaru melaporkan bahwa jumlah eosinofil darah adalah biomarker akurat untuk mengidentifikasi sputum eosinofilia. Dalam suatu penelitian random pada pasien dengan asma eosinofilik, ditemukan peningkatan progresif risiko eksaserbasi pada pasien dengan peningkatan eosinofil darah diatas normal.¹⁶

Sebagian besar subjek asma pada kelompok kasus mempunyai eosinofil darah ≥ 350 sel/mikroliter yaitu 11 subjek (61%), sedangkan sebagian besar subjek asma pada kelompok kontrol mempunyai eosinofil darah < 350 sel/mikroliter yaitu 13 subjek (72%). Hal ini sesuai dengan klinis subjek penelitian yaitu subjek yang mempunyai eosinofil darah ≥ 350

sel/mikroliter adalah yang mempunyai ACT < 25 (asma terkontrol sebagian dan asma tidak terkontrol).

Asma ditandai dengan hambatan aliran udara ekspirasi yang bervariasi sepanjang waktu. Pada waktu yang berbeda, fungsi paru dapat normal sampai obstruksi berat. Variabilitas fungsi paru pada asma yang tidak terkontrol seringkali lebih tinggi daripada asma yang terkontrol. Pada pasien asma, dapat ditemukan nilai VEP₁ yang normal dan dapat pula menurun. Sebagian besar subjek pada kelompok kasus mempunyai nilai VEP₁ $< 80\%$ yaitu sebanyak 14 subjek (78%), hal ini merupakan faktor penyebab meningkatnya risiko eksaserbasi sehingga pasien berada pada keadaan asma tidak terkontrol.¹⁷

Ada beberapa penelitian yang meneliti peran miRNA-126 pada regulasi asma, akan tetapi hasilnya bervariasi. Pada penelitian ini, ekspresi miRNA-126 pada kelompok kontrol ($3,499 \pm 2,99$) lebih tinggi daripada kelompok kasus ($2,719 \pm 2,73$). Namun perbedaan ekspresi miRNA-126 baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol tidak bermakna secara statistik ($P=0,273$). Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Menurut penelitian yang dilakukan terhadap hewan coba, ditemukan lebih banyak miRNA-126 di jaringan dinding saluran napas pada tikus yang disensitisasi secara kronik dibandingkan pada tikus yang tidak disensitisasi, penghambatan miRNA-126 secara signifikan mengurangi perekrutan eosinofil intraepitel.⁸

Peningkatan kadar miRNA-126 lain dibuktikan oleh Fallahi dkk yang melakukan induksi asma pada tikus dengan sensitisasi ovalbumin.¹⁸ Perbedaan hasil ini dapat dijelaskan karena penelitian tersebut melakukan pengambilan sampel dari jaringan saluran napas, sedangkan sampel pada penelitian ini diambil dari serum. Pada asma terjadi inflamasi yang bersifat lokal, sedangkan kondisi diserum menggambarkan keadaan sistemik, sehingga banyak kemungkinan yang akan mempengaruhi regulasi ekspresi miRNA-126, namun belum ada literatur yang menjelaskan hal tersebut.

Selain itu, penelitian tersebut mengambil sampel pada kondisi pasien asma akut, sedangkan penelitian ini mengambil sampel pasien asma stabil.

Berdasarkan hal tersebut disimpulkan bahwa pada pasien asma terkontrol penuh, ekspresi miRNA-126 lebih tinggi daripada asma tidak terkontrol penuh, dan hasil ini dapat memberikan kontribusi data bahwa ekspresi miRNA-126 meningkat pada serum pasien asma terkontrol penuh daripada asma tidak terkontrol penuh.

Serupa dengan penelitian kami, hasil yang berbeda juga didapatkan pada penelitian Suojalehto dkk (2014) yang menguji 6 miRNA dari biopsi nasal pasien asma dan bukan asma, yang diklaim terkait dengan respons inflamasi atau imunologis alergi dalam penelitian sebelumnya, yaitu let-7e, miR-18a, miR-126, miR-146a, miR-155, dan miR-205. Ekspresi berbeda terdeteksi di 5 dan 6 dari miRNAs tersebut, dan ekspresi miR-126 termasuk ditemukan pada kedua kelompok asma dibandingkan kontrol.⁹

miRNA berfungsi dalam pembungkaman RNA dan pengaturan ekspresi gen pasca-transkripsi. Regulasi miRNA sangat kompleks, 1 messenger RNA (mRNA) dapat diatur oleh banyak miRNA dan satu miRNA berpotensi mengatur banyak transkrip mRNA. miRNA adalah regulator penting dalam perkembangan dan aktivitas dari sistem imun alami dan adaptif, peningkatan miRNA-126 tidak akan terjadi bila TLR4 tidak aktif.⁸

Bila TLR4 teraktivasi oleh allergen, TLR4 akan memberikan signal intraseluler untuk menyebabkan sel Th2 memproduksi sitokin proinflamasi (IL-13), maka miRNA-126 akan meningkatkan ekspresinya untuk meregulasi atau menurunkan TLR4 sehingga produksi IL-13 menurun. Jadi peningkatan ekspresi miRNA-126 akan menyebabkan penurunan kadar IL-13, sehingga asma menjadi terkontrol. Sebaliknya penurunan ekspresi miRNA-126 akan menyebabkan peningkatan kadar IL-13 sehingga asma menjadi tidak terkontrol.

Pada penelitian ini kadar IL-13 pada kelompok kasus ($17,285 \pm 9,37$) lebih tinggi daripada kelompok kontrol ($11,681 \pm 5,22$). Perbedaan kadar IL-13 baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol ini bermakna secara statistik ($P=0,009$). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar IL-13 meningkat pada pasien asma.¹⁹

Peningkatan kadar IL-13 juga telah dideteksi dalam saluran napas dan dahak penderita asma, dan *mast cell-derived* IL-13 dan IL-4 telah diamati di sel-sel otot polos saluran napas pasien-pasien asma.²⁰

Konsentrasi IL-13 pada darah perifer meningkat pada pasien asma dan berhubungan dengan beratnya derajat asma, dan konsentrasinya semakin meningkat pada saat eksaserbasi. Interleukin-13 adalah *pleiotropic* Th2 *cytokine* yang telah terbukti menjadi pusat patogenesis asma. Beberapa efek yang paling menonjol dari IL-13 adalah peningkatan diferensiasi sel goblet, aktivasi fibroblas, peningkatan hiperresponsif bronkus, dan *switching* produksi antibodi sel B dari IgM ke IgE.²¹

Relevansi efek ini terhadap asma telah dilakukan dengan hati-hati baik pada model hewan coba maupun pada manusia. Peran IL-13 pada asma telah menjadi biomarker potensial Th2 untuk inflamasi saluran napas, dan aktivitas IL-13, telah diidentifikasi baik pada darah, sputum eosinofil, serum IgE total, dan protein yang berasal dari epitelium bronkus (misalnya, serum periostin).²¹ Bahkan telah dikembangkan beberapa anti IL-13 yang dilaporkan telah mampu mengurangi tingkat keparahan asma dan tingkat eksaserbasi, misalnya Anrukizumab, Lebrikizumab dan Tralokinumab.

Pada kelompok kontrol ekspresi miRNA-126 lebih tinggi, sedangkan kadar IL-13 lebih rendah. Sedangkan pada kelompok kasus ekspresi miRNA-126 lebih rendah dan kadar IL-13 lebih tinggi. Namun ekspresi miRNA-126 dengan IL-13 pada kelompok kontrol maupun kelompok kasus ini secara statistik tidak berhubungan.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu semua populasi adalah pasien asma stabil, sehingga tidak bisa dibandingkan dengan kontrol sehat. Kemudian sampel yang diambil adalah darah vena, sedangkan banyak faktor yang dapat mempengaruhi kondisi sistemik walaupun sudah diminimalkan dengan kriteria eksklusi, sehingga diperlukan penelitian lain yang membandingkan miRNA pada jaringan saluran napas.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan bermakna kadar IL-13 pada kedua kelompok yaitu pada kelompok asma tidak terkontrol penuh kadarnya lebih tinggi daripada asma terkontrol penuh. Sedangkan ekspresi miRNA-126 lebih tinggi pada kelompok asma terkontrol penuh daripada kelompok asma tidak terkontrol penuh, namun perbedaan ini tidak bermakna. Serta tidak ada hubungan antara ekspresi miRNA-126 dengan kadar IL-13 pada kedua kelompok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ratnawati. Editorial: Epidemiology of asthma. *J Respir Indo*. 2011;31:172-5.
2. Atmoko W, Faisal HKP, Bobian ET, Adisworo MW, Yunus F. Prevalens asma tidak terkontrol dan faktor-faktor yang berhubungan dengan tingkat kontrol asma di Poliklinik Asma Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta. *J Respir Indo*. 2011;31:53-60.
3. Angulo M, Lecuona E, Sznajder JI. Role of MicroRNAs in lung disease. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:325-30.
4. Greene CM, Gaughan KP. microRNAs in asthma: potential therapeutic targets. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19: 66–72.
5. Corren J. Role of Interleukin-13 in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:415-20.
6. Garbacki N, Di Valentin E, Huynh-Thu VA, Geurts P, Irrthum A, et al. MicroRNAs profiling in murine models of acute and chronic asthma: a relationship with mRNAs targets. *PLoS One*. 2011;6:e16509.
7. Kabesch M, Adcock IM. Epigenetics in asthma and COPD. *Biochimie*. 2012;94:2231-41.
8. Collison A, Herbert C, Siegle JS, Mattes J, Foster PS, et al. Altered expression of microRNA in the airway wall in chronic asthma: miR-126 as a potential therapeutic target. *BMC Pulm Med*. 2011;11:29-34.
9. Suojalehto H, Lindström I, Majuri ML, Mitts C, Karjalainen J, et al. Altered microRNA expression of nasal mucosa in long-term asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163:168–78.
10. Morris MJ. Asthma. [Internet]. 2017 [cited 20 March 2018] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/296301-overview>.
11. Wang S. Metabolic Syndrome. [Internet]. 2017. [cited 5 May 2018] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/165124-overview>.
12. Amin M, Djajalaksana S, Wiyono WH, Yunus F, Suradi, et al. Asma; pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia, 2nd Ed. 2018. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. p.30-6.
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Vancouver: GINA Board, 2017.
14. Rahayu. Hubungan tingkat kontrol asma dan kualitas hidup penderita asma yang berobat di RSUD Dokter Soedarso Pontianak pada bulan Maret sampai dengan Mei tahun 2012. *Jurnal Untan*. 2013;3:1-17.
15. Yuliati D, Djajalaksana S, Al Rasyid H. Increasing level of interleukin-10, interleukin-17 and ACT scoring in asthma bronchial patient with vitamin D deficiency after 2 months supplementation of 800 IU vitamin D. *J Respir Indo*. 2014;19:6.
16. Comberiat P, Cicco ME, D'Elios S, Peroni DG. How much asthma is atopic in children? *Front Pediatr*. 2017;5:122.
17. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. 2015. *Lancet Respir Med*;3:849-58.
18. Kai W, Qian XU, Qun WU. MicroRNAs and asthma regulation. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015;14:120-5.
19. Fallahi M, Keyhanmanesh R, Khamaneh AM, Saadatlou MAE, Saadat S, Ebrahimi H. Effect of Alpha-Hederin, the active constituent of *Nigella sativa*, on miRNA-126, IL-13 mRNA levels and

- inflammation of lungs in ovalbumin-sensitized male rats. *Avicenna J Phytomed.* 2016;6:77-85.
20. Surjanto E, Purnomo J. Mekanisme seluler dalam patogenesis asma dan rinitis. [Internet]. 2018. [cited 20 March 2018] Available from: http://jurnalrespirologi.org/jurnal/Juli09/MEKANISME%20SELULER%20DALAM%20PATOGENESIS%20ASMA%20DAN%20RINITIS_OK.pdf.
 21. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/ IL-13/ STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev.* 2010;19:46-54.
 22. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:692-701.