

**HUBUNGAN KADAR *BROMOTYROSINE* URIN DENGAN TERAPI
MONTELUKAST, BECLOMETASONE/FORMOTEROL, DAN
KOMBINASI SELAMA 3 BULAN PADA PASIEN ASMA
DI KLINIK HARUM MELATI PRINGSEWU**

TESIS

Oleh

**DIMAS TREND PINAKA BALADIKA
NPM 2128031005**



**PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**HUBUNGAN KADAR *BROMOTYROSINE* URIN DENGAN TERAPI
MONTELUKAST, BECLOMETASONE/FORMOTEROL, DAN
KOMBINASI SELAMA 3 BULAN PADA PASIEN ASMA
DI KLINIK HARUM MELATI PRINGSEWU**

Oleh

DIMAS TREND PINAKA BALADIKA

TESIS

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
DOKTER SPESIALIS PARU**

Pada

**Program Studi Pulmonologi Dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN URINARY *BROMOTYROSINE* LEVELS AND MONTELUKAST, BECLOMETASONE/FORMOTEROL, AND COMBINATION THERAPY OVER 3 MONTHS IN ASTHMA PATIENTS AT HARUM MELATI CLINIC, PRINGSEWU

By

DIMAS TREND PINAKA BALADIKA

Background: Urinary *bromotyrosine* holds promise as a biomarker for asthma due to its stability and the non-invasive nature of urine sample collection. In asthma management, leukotriene receptor antagonists (LTRA) are often used as an alternative first-line therapy following inhaled corticosteroids.

Purpose: This research aims to explore the connection between urinary *bromotyrosine* levels and the effects of montelukast, beclometasone/formoterol, and combination therapy over a three-month duration.

Methods: The study involved 82 participants aged 6–65 years, recruited from Harum Melati Clinic, Pringsewu, between May and December 2023. Spirometry, urine tests, and differential counts were performed before and after a 3-month therapy period. Patients were grouped by obstruction severity into mild ($n = 66$) and moderate-severe ($n = 6$) categories, along with a non-asthmatic control group ($n = 10$). Only 28 patients completed the follow-up evaluation after 3 months. These participants were divided into three treatment groups: montelukast ($n = 14$), beclometasone/formoterol ($n = 5$), and combination therapy ($n = 9$). Urinary *bromotyrosine* levels were analyzed using the 3-BrY ELISA Kit EU3112.

Results: Urinary *bromotyrosine* levels were significantly higher in asthma patients compared to the control group (154.11 ng/ml vs. 11.87 ng/ml, $p = 0.000$). No significant changes were detected after montelukast therapy (104.24 ng/ml vs. 40.79 ng/ml, $p = 0.433$) or beclometasone/formoterol therapy (136.25 ng/ml vs. 33.20 ng/ml, $p = 0.345$). However, a significant decrease was observed in the combination therapy group (39.63 ng/ml vs. 11.13 ng/ml) (95% CI 3.90–42.43, $p = 0.028$).

Conclusion: The findings indicate that asthma patients have significantly higher urinary *bromotyrosine* levels compared to non-asthmatic individuals. A notable reduction in these levels was observed after 3 months of combination therapy, highlighting its potential effectiveness.

Keywords: asthma, urinary *bromotyrosine*, montelukast.

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR *BROMOTYROSINE* URIN DENGAN TERAPI MONTELUKAST, BECLOMETASON/FORMOTEROL, DAN KOMBINASI SELAMA 3 BULAN PADA PASIE ASMA DI KLINIK HARUM MELATI PRINGSEWU

Oleh

DIMAS TREND PINAKA BALADIKA

Latar Belakang : *Bromotyrosine* urin memiliki banyak keuntungan sebagai biomarker potensial penyakit asma mengingat stabilitasnya dan pengumpulan sampel urin yang bersifat non-invasif. Dalam manajemen tatalaksana asma *leukotriene receptor antagonist* (LTRA) merupakan obat alternatif lini pertama setelah kortikosteroid inhalasi.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar *bromotyrosine* urin dengan terapi montelukast selama 3 bulan.

Metode : Penelitian ini melibatkan 82 pasien berusia antara 6-65 tahun dari Klinik Harum Melati, Pringsewu dari bulan Mei – Desember 2023. Dilakukan uji spirometri, urin, *differential count* sebelum dan setelah terapi 3 bulan, diklasifikasikan derajat obstruksi ringan ($n=66$) dan sedang-berat ($n=6$) serta pasien non-asma untuk kontrol ($n=10$). Hanya 28 pasien yang datang untuk evaluasi setelah 3 bulan terapi. Pasien dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok terapi montelukast ($n=14$), beclometason/formoterol ($n=5$), dan kombinasi montelukast dan beclometason/formoterol ($n=9$). *Bromotyrosine* urin dinilai dengan 3-BrY Elisa Kit EU3112.

Hasil : Kadar *bromotyrosine* urin penderita asma secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol (154.11 ng/ml vs 11,87 ng/ml, $p=0,000$). Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar *bromotyrosine* urin setelah terapi montelukast (104.24 ng/ml vs 40.79 ng/ml, $p=0,433$) dan setelah terapi beclometason/formoterol (136,25 ng/ml vs 33,20 ng/ml, $p=0,345$). Terjadi penurunan kadar *bromotyrosine* urin yang bermakna pada kelompok setelah terapi kombinasi montelukast dan beclometasone/formoterol (39.63 ng/ml vs 11.13 ng/ml) (95% CI 3.90-42.43, $p=0.028$).

Kesimpulan : Hasil penelitian menunjukkan pasien asma memiliki kadar *bromotyrosine* urin jauh lebih tinggi dibandingkan dengan non-asma. Kadar *bromotyrosine* urin menurun secara bermakna setelah terapi kombinasi (montelukast dan beclometason/formoterol) selama 3 bulan.

Kata Kunci : asma, *bromotyrosine* urin, montelukast.

HALAMAN PERSETUJUAN TESIS

Judul Tesis : HUBUNGAN KADAR *BROMOTYROSINE* URIN
DENGAN TERAPI MONTELUKAST,
BECLOMETASONE/FORMOTEROL, DAN
KOMBINASI SELAMA 3 BULAN PADA PASIEN
ASMA DI KLINIK HARUM MELATI PRINGSEWU

Nama Mahasiswa : Dimas Trend Pinaka Baladika

NPM : 2128031005

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi

Fakultas : Kedokteran



Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Retno Ariza S., Sp.P(K), FCCP, FISR
NIP. 19670324 2015032001

Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed
NIP. 198307132008121003

Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Dns'.

Dr. dr. Retno Ariza S., Sp.P(K), FCCP, FISR
NIP. 19670324 2015032001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Dr. dr. Retno Ariza S., Sp,P(K), FCCP, FISR

Sekretaris : Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed

Penguji Utama : Prof. dr. Faisal Yunus, PhD, Sp.P(K), FCCP, FISR

Anggota Penguji : dr. M. Junus Didiek Herdato, Sp.P(K), FISR

Anggota Penguji : dr. Andreas Infianto, MM., CHAE, Sp.P(K), FISR

Anggota Penguji : dr. Apri Lyanda, Sp.P(K), M.Kes, FISR

Anggota Penguji : dr. Gatot Sudiro H, Sp.P(K), FISR

Anggota Penguji : dr. Fransisca TY Sinaga, Sp.P(K), M.Kes, FISR

Anggota Penguji : dr. Diyan Ekawati, Sp.P(K), FAPSR, FISR

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 197601202003122001

3. Direktur Program Pascasarjana


Prof. Dr. Ir. Murhadi, M.Si.
NIP. 196403261989021001

Tanggal Lulus Ujian Tesis : 20 Februari 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Tesis dengan judul "HUBUNGAN KADAR *BROMOTYROSINE* URIN DENGAN TERAPI MONTELUKAST, BECLOMETASONE / FORMOTEROL, DAN KOMBINASI SELAMA 3 BULAN PADA PASIEN ASMA DI KLINIK HARUM MELATI PRINGSEWU" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Maret 2025

Pembuat pernyataan,



Dimas Trend Pinaka Baladika

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Akademik.....	5
1.4.2. Praktis	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 6
2.1. Asma.....	6
2.1.1 Definisi Asma.....	6
2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko.....	6
2.1.3 Epidemiologi	7
2.1.4 Patogenesis	8
2.1.5 Diagnosis dan Gejala Asma.....	12
2.1.6 Pemeriksaan Fungsi Paru Spirometri	14
2.1.7 Parameter Spirometri.....	15
2.1.8 Prosedur Pemeriksaan Spirometri	17
2.1.8.1 Manuver VEP1 dan KVP	17
2.1.8.2 Akseptabilitas dan Reprodusibilitas	17
2.1.9 Uji Reversibilitas.....	20
2.1.9.1 Metode Pengujian.....	20

2.1.9.2	Prosedur Pengujian.....	21
2.1.9.3	Interpretasi Hasil Uji Reversibilitas	21
2.1.10	Interpretasi Spirometri.....	21
2.2.	<i>Bromotyrosine</i> urin.....	24
2.3.	Montelukast	27
2.3.1	Definisi dan Indikasi Montelukast.....	27
2.3.2	Farmakodinamik.....	27
2.3.3	Farmakokinetik.....	28
2.3.3.1	Absorpsi.....	28
2.3.3.2	Distribusi	28
2.3.3.3	Metabolisme	29
2.3.3.4	Eliminasi.....	29
2.3.4	Mekanisme Kerja Montelukast.....	29
2.3.5	Dosis Montelukast	31
2.4.	Inhalasi Kortikosteroid.....	31
2.4.1	Mekanisme Kerja Kortikosteroid Inhalasi.....	32
2.4.2	Farmakokinetik Kortikosteroid Inhalasi.....	36
2.5.	Kerangka Teori.....	37
2.6.	Kerangka Konsep	39
2.7.	Hipotesis Penelitian	41
BAB III BAHAN DAN METODE PENELITIAN		42
3.1.	Jenis Penelitian	42
3.2.	Tempat dan Waktu	42
3.3.	Subjek Penelitian.....	42
3.3.1.	Populasi.....	42
3.3.2.	Sampel	42
3.3.3.	Teknik Pengambilan Sampel	43
3.3.4.	Kriteria Sampel.....	43
3.4.	Variabel Penelitian	44
3.5.	Definisi Operasional.....	44
3.6.	Pengumpulan Data.....	45
3.6.1.	Instrumen Penelitian	45
3.6.2.	Teknik Pengumpulan Data	46
3.7.	Metode Pemeriksaan	46

3.7.1.	Alat dan Bahan	46
3.7.2.	Prosedur Pemeriksaan.....	47
3.8.	Pengolahan Data.....	48
3.9.	Analisis Data	48
3.10.	Analisis Deskriptif.....	49
3.11.	Jadwal Penelitian	49
3.12.	Alur Penelitian.....	50
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN		51
4.1.	Hasil.....	51
4.1.1.	Karakteristik Responden.....	51
4.1.2.	Hasil Uji Kadar <i>Bromotyrosine</i> Urin dengan Fungsi Paru.....	55
4.1.3.	Hasil Uji <i>Bromotyrosine</i> Urin Dengan Eosinofil dan Netrofil Pada Pasien Asma Setelah Terapi	56
4.1.4.	Hasil Uji Kadar <i>Bromotyrosine</i> Urin Dengan Terapi.....	58
4.2.	Pembahasan	59
4.2.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	59
4.2.2.	Perbedaan Kadar <i>Bromotyrosine</i> Urin Pada Pasien Asma dan Non-Asma	60
4.2.3.	Hubungan Kadar <i>Bromotyrosine</i> Urin dengan Fungsi Paru setelah terapi.....	62
4.2.4.	Hubungan Kadar <i>Bromotyrosine</i> Urin Dengan Eosinofil dan Netrofil Setelah Terapi.....	63
4.2.5.	Hubungan Antara Pemberian Terapi Montelukast Dengan Kadar <i>Bromotyrosine</i> Urin	64
4.2.6.	Hubungan Antara Pemberian Terapi Beclometason/Formoterol Dengan Kadar <i>Bromotyrosine</i> Urin	66
4.2.7.	Hubungan Antara Pemberian Terapi Kombinasi Montelukast dan Beclometason/Formoterol Dengan Kadar <i>Bromotyrosine</i> Urin....	67
4.3.	Keterbatasan Penelitian	68

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	70
5.1. Kesimpulan	70
5.2. Saran.....	70
 DAFTAR PUSTAKA	 71
 LAMPIRAN.....	 76

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Indikasi Spirometri.....	14
Tabel 2. Kontraindikasi Spirometri.....	15
Tabel 3. Derajat Penyakit Obstruksi Berdasarkan Nilai Spirometri.....	24
Tabel 4. Efek Kortikosteroid Pada Transkripsi Gen	32
Tabel 5. Definisi Operasional	43
Tabel 6. Analisis Deskriptif	49
Tabel 7. Jadwal Penelitian.....	49
Tabel 8. Distribusi Karakteristik Responden.....	52
Tabel 9. Karakteristik data dasar laboratorium sebelum uji intervensi.....	54
Tabel 10. Uji normalitas data dasar laboratorium.....	54
Tabel 11. Uji normalitas data dasar fungsi paru	55
Tabel 12. Hasil uji korelasi kadar <i>bromotyrosine</i> dengan uji fungsi paru	55
Tabel 13. Hasil uji korelasi kadar <i>bromotyrosine</i> dengan derajat obstruksi.....	56
Tabel 14. Hasil uji korelasi kadar <i>bromotyrosine</i> dengan eosinofil dan netrofil ..	56
Tabel 15. Hasil uji kadar eosinofil dan netrofil sebelum dan setelah terapi	57
Tabel 16. Hasil uji beda pengukuran kadar Br-Tyr sebelum dan setelah terapi ..	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patogenesis Asma Eksaserbasi Akut	8
Gambar 2. Gambaran Umum Respons Asma Tipe 2	9
Gambar 3. Peran Neutrofil dalam Memodulasi Respons Inflamasi Lokal.....	11
Gambar 4. Diagnosis Kemungkinan Asma Pada Anak Usia ≤ 5 Tahun	13
Gambar 5. Volume ekstrapolasi belakang.....	18
Gambar 6. Contoh Kurva Arus-Volume Pada Spirometri yang Baik	19
Gambar 7. Gambaran Kurva Arus-Volume Pada Penyakit Paru Obstruktif.....	23
Gambar 8. Gambaran Kurva Obstruksi Asma	24
Gambar 9. Metabolisme <i>Bromotyrosine</i>	25
Gambar 10. Patofisiologi Biomarker <i>Bromotyrosine</i> Urin	26
Gambar 11. Biosintesis dan Efek Fisiologis Dari Leukotrien dan Aksi Farmakologis Dari Leukotrien.....	30
Gambar 12. Efek Seluler Kortikosteroid.....	33
Gambar 13. Kortikosteroid Inhalasi Dapat Menghambat Transkripsi Beberapa Gen.....	33
Gambar 14. Kortikosteroid Dapat Mengatur Ekspresi Gen Dalam Beberapa Cara	34
Gambar 15. Penekanan Kortikosteroid Dari Gen Inflamasi yang Diaktifkan	35
Gambar 16. Farmakokinetik Kortikosteroid Inhalasi	37
Gambar 17. Bagan Kerangka Teori	38
Gambar 18. Bagan Kerangka Konsep.....	40
Gambar 19. Skema Pemeriksaan <i>Bromotyrosine</i> Urin	48
Gambar 20. Bagan Alur Penelitian	50

Gambar 21. Perbandingan kadar Br-Tyr urin pre dan post terapi	59
Gambar 22. Perbandingan kadar Br-Tyr pasien asma dan kontrol.....	61

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Asma adalah salah satu penyakit tidak menular utama yang paling umum dan memiliki dampak besar pada kualitas hidup. Tingkat kunjungan pasien asma yang tinggi merupakan pertanda dari peradangan kronik pada saluran napas bagian bawah yang menjadi predisposisi hiperresponsif dan obstruksi saluran napas. Hal ini bila tidak tertangani dengan baik, dapat memicu timbulnya eksaserbasi (Di Palmo E *et al.*, 2021). Secara global, berdasarkan data *world health organization* (WHO) tahun 2021, sekitar 262 juta orang menderita asma dan menyebabkan kematian mencapai 461.000 orang (Abbafati *et al.*, 2020).

Di Indonesia, prevalens asma sebesar 2,4% dengan proporsi kekambuhan sebesar 57,5% pada tahun 2018 (Risikesdas, 2018). Lebih lanjut berdasarkan penelitian Soemarwoto dkk pada tahun 2019, prevalens asma pada anak sekolah dasar di lingkungan kota Bandar Lampung, dengan rentang usia dari 10-17 sebanyak 11,5% dan memiliki riwayat alergi berupa rinitis sebanyak 41,1% (Soemarwoto RA, Mustofa S, 2019). Penting untuk diketahui bahwa penurunan prevalens asma ditentukan oleh peningkatan kontrol asma dan/atau penurunan insidens asma pada tingkat populasi (Dharmage SC *et al.*, 2019). Salah satu cara menurunkan insidens asma dapat dilakukan dengan pemeriksaan biomarker untuk memprediksi eksaserbasi (Tiotiu A, 2018).

Pada era pengobatan yang dipersonalisaasi saat ini, pendekatan diagnosis dan prediksi serangan asma dengan biomarker menjadi salah satu pendekatan penting selama satu dekade terakhir (Tiotiu A, 2018). Biomarker yang valid akan memiliki beberapa karakteristik utama untuk membedakan penyakit dan

sehat dengan nilai *positive predictive value* dan *negative predictive value* yang tinggi, untuk memberikan informasi tentang prognosis penyakit, memantau hasil pengobatan, reproduksibel, yang dapat diukur secara analitik dengan kinerja yang baik, dan menjadi hemat biaya. Biomarker pada asma, berguna dalam menilai dan mempelajari eksaserbasi, tetapi fungsi yang lebih penting adalah mengenali pasien dengan peningkatan risiko eksaserbasi (Popović-Grle S *et al.*, 2021). Pada anak dan usia lanjut, tantangan utama adalah identifikasi biomarker dalam sampel yang lebih mudah dikumpulkan. Salah satu sampel yang mudah diperoleh dari pasien adalah urin (Tiotiu A, 2018). Di dalam urin terdapat beberapa hasil metabolit, salah satunya adalah *bromotyrosine* (Br- Tyr) (Mani AR *et al.*, 2016).

Bromotyrosine memiliki banyak keuntungan sebagai biomarker potensial mengingat stabilitasnya dan pengumpulan sampel urin yang bersifat non-invasif (Mani AR *et al.*, 2016). Penelitian Wedes, dkk telah menunjukkan bahwa eosinofil menghasilkan oksidan brominasi kuat, seperti asam hipobromus, terjadi pada saluran napas penderita asma dan diaktifkan oleh mediator proinflamasi. Saat terjadi inflamasi saluran pernapasan, terjadi aktivasi eosinofil yang akan mengeluarkan protein granul, termasuk eosinofil peroksidase. Penelitian menunjukkan bahwa eosinofil peroksidase menggunakan hidrogen peroksida yang dihasilkan oleh superoksida dismutase sebagai respons untuk melindungi sel dari stres oksidatif, dibantu dengan ikatan bromida membentuk brominator reaktif seperti asam hipobromus, oksidan antimikroba yang sangat kuat dan dapat melakukan brominasi residu protein tirosin untuk membentuk 3- *bromotyrosine* (BrTyr) yang diekskresikan melalui urin (Wedes SH *et al.*, 2011).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wedes, dkk serta Cowan, dkk telah menunjukkan bahwa konsentrasi *bromotyrosine* lebih tinggi pada pasien dengan asma terkait alergi, dan terkait dengan keterbatasan aliran udara, asma terkontrol yang tidak adekuat, dan dapat memprediksi eksaserbasi yang akan datang (Fitzpatrick AM, 2016). Peran biomarker non invasif terutama urin, dapat mengidentifikasi subjek yang berisiko tinggi terkena serangan asma sangat diperlukan, terutama pada pasien yang sulit melakukan

spirometri (Wermuth HR *et al.*, 2022).

Dalam manajemen tatalaksana asma, obat kortikosteroid inhalasi dosis rendah merupakan pilihan utama sebagai terapi pengontrol asma, namun seringkali tidak efektif terkait tingkat kepatuhan pasien, teknik penggunaan obat inhalasi dibanding obat oral, serta kekhawatiran efek jangka panjang dari pengobatan ini (Albassam A, 2020). *Leukotriene receptor antagonist* (LTRA) merupakan obat alternatif lini pertama setelah kortikosteroid inhalasi (Reddel HK *et al.*, 2022). Salah satu obat golongan LTRA ialah montelukast yang menghambat efek fisiologis leukotrien seperti edema saluran napas, kontraksi otot polos, dan gangguan aktivitas seluler normal tanpa menunjukkan aktivitas agonis apapun. Pada penderita asma pemberian montelukast dosis rendah menginduksi penghambatan bronkokonstriksi secara bermakna oleh leukotrien D4 (Choi J *et al.*, 2022).

Penelitian mengenai korelasi *bromotyrosine* (Br-Tyr) dan asma sudah pernah dilakukan sebelumnya oleh Wedes dkk pada tahun 2011, namun khusus pada populasi anak, dan Cowan dkk pada tahun 2015 membandingkan peran biomarker *fraction of exhaled nitric oxide* (FeNo), sputum eosinofil, dan kadar Br-Tyr sebagai respons terhadap terapi kortikosteroid pasien asma, hasilnya semua biomarker memiliki korelasi bermakna namun kadar FeNo yang memiliki korelasi paling kuat terkait inflamasi. Namun, NO yang dihirupkan, juga memiliki keterbatasan, termasuk hubungan yang tidak jelas dengan risiko eksaserbasi asma (Wedes SH *et al.*, 2009).

Berdasarkan uraian diatas, karena penderita asma masih tinggi di dunia serta kekambuhan dan ancaman kematian terkait asma masih banyak. Penulis bermaksud melanjutkan penelitian mengenai peran kadar *bromotyrosine* urin sebagai prediktor eksaserbasi asma pada pasien dewasa serta hubungannya dengan pemberian obat montelukast pada pasien asma. Sehingga penulis berharap peran kadar *bromotyrosine* urin berguna pada aplikasi klinis untuk memprediksi kekambuhan serta mencegah perburukan yang terjadi pada pasien asma, dan diharapkan montelukast dapat menekan kekambuhan pasien asma.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut maka dapat diidentifikasi beberapa masalah, yaitu:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar *bromotyrosine* urin pada asma dan non-asma?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar *bromotyrosine* urin pada kelompok pasien asma yang diberikan terapi montelukast sebelum dan setelah terapi 3 bulan?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar *bromotyrosine* urin pada kelompok pasien asma yang diberikan terapi beclometason-formoterol sebelum dan setelah terapi 3 bulan?
4. Apakah terdapat perbedaan kadar *bromotyrosine* urin pada kelompok pasien yang diberikan kombinasi terapi montelukast dan beclometason-formoterol sebelum dan setelah mendapat terapi selama 3 bulan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui hubungan kadar *bromotyrosine* urin pada pasien asma.
2. Mengetahui hubungan terapi dengan kadar *bromotyrosine* urin pasien asma.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui perbedaan kadar *bromotyrosine* urin pada pasien asma dan non-asma.
2. Untuk mengetahui perbedaan kadar *bromotyrosine* urin dengan derajat obstruksi pada pasien asma.
3. Untuk mengetahui perbedaan kadar *bromotyrosine* urin dengan jumlah eosinofil dan netrofil dari hitung jenis leukosit pada pasien asma dan non-asma.
4. Untuk mengetahui perbedaan kadar *bromotyrosine* urin pada kelompok pasien asma yang diberikan terapi montelukast, beclometason-formoterol, dan kombinasi selama 3 bulan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Akademik

1. Memberikan informasi dan data ilmiah mengenai peran kadar *bromotyrosine* urin pada pasien asma.
2. Memberikan informasi mengenai korelasi montelukast terhadap kadar *bromotyrosine* urin pada pasien asma.

1.4.2 Praktis

Diharapkan dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan serta informasi dalam pemanfaatan biomarker non invasif (*bromotyrosine* urin) sebagai alternatif dan pelengkap pemeriksaan penunjang asma.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asma

2.1.1 Definisi Asma

Asma merupakan penyakit heterogen akibat inflamasi kronik pada saluran napas yang ditandai dengan gejala intermiten mengi, batuk, sesak napas, rasa berat di dada, serta penurunan fungsi paru dengan intensitas yang bervariasi dari waktu ke waktu (Reddel *et al.*, 2022). Peradangan kronik dikaitkan dengan hiperresponsif saluran napas yakni respons penyempitan saluran napas yang berlebihan terhadap pemicu spesifik seperti virus, alergen, dan olahraga. Episode gejala umumnya berhubungan dengan obstruksi aliran udara yang luas, namun bervariasi di dalam paru yang biasanya reversibel baik secara spontan atau dengan pengobatan asma yang tepat seperti bronkodilator kerja cepat (Quirt J *et al.*, 2018).

2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko

Ada banyak pemicu asma yang dipelajari dan dieksplorasi, seperti alergi, penyempitan/peradangan saluran napas, infeksi virus, polusi udara, olahraga, stres fisis dan emosional yang dapat dihindari sampai batas tertentu. Perlu ditemukan dan dieksplorasi biomarker yang dapat menjelaskan faktor predisposisi asma sehingga timbulnya penyakit dapat dicegah dan beban asma di dunia dapat diturunkan. Pengobatan asma yang paling penting adalah mengenali faktor pencetus yang dapat merangsang serangan atau menimbulkan krisis pernapasan (D'Amato G *et al.*, 2016).

Faktor risiko ini memiliki dua kategori yaitu, fatal atau mengancam jiwa, dan nonfatal atau dapat dikelola. Dalam kategori ini dibagi menjadi dua yaitu

bahan alergi dan non alergi. Termasuk bahan alergi diantaranya serbuk sari, jamur, debu, bulu hewan, sedangkan non alergi termasuk virus, bakteri, udara dingin, olahraga, depresi, kecemasan, stres fisis, emosional yang berlebihan, berat badan berlebih, serta pajanan asap tembakau. Bahkan faktor pemicunya sangat banyak sehingga sulit untuk diklasifikasikan dan dikendalikan. Kontrol yang buruk pada faktor risiko yang dapat dikelola adalah karena kurangnya informasi pasien, pendidikan dan pelatihan untuk menghindarinya, sehingga menciptakan kasus yang luas untuk diselajahi (Quirt J *et al.*, 2018).

2.1.3 Epidemiologi

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2021, asma menempati peringkat ke-16 sebagai penyebab utama kecacatan jangka panjang dan peringkat ke-28 sebagai penyebab utama beban penyakit, yang diukur menggunakan indikator tahun hidup yang disesuaikan dengan kecacatan. Diperkirakan sekitar 262 juta orang di seluruh dunia menderita asma, dan angka ini diprediksi akan bertambah sekitar 100 juta orang pada tahun 2025. Terdapat perbedaan geografis yang signifikan dalam hal prevalensi, tingkat keparahan, dan angka kematian akibat asma. Meskipun prevalensi asma lebih tinggi di negara-negara berpenghasilan tinggi, sebagian besar kematian terkait asma justru terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah hingga menengah (Abbafati C *et al.*, 2019).

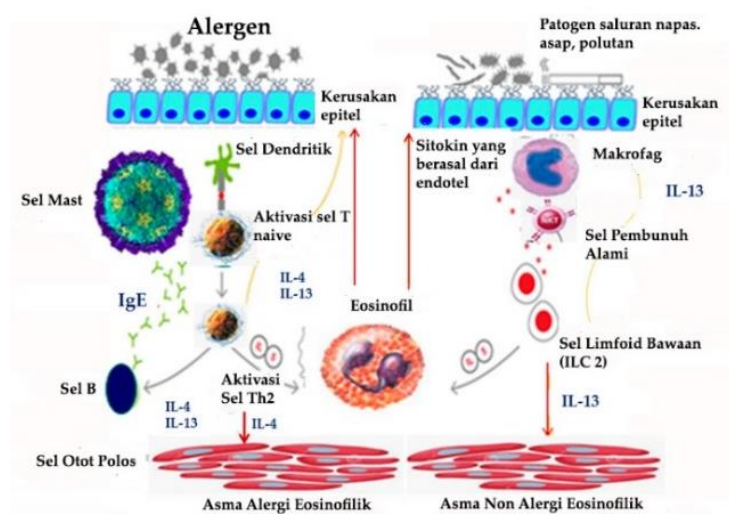
Di Indonesia, prevalensi asma pada tahun 2018 tercatat sebesar 2,4%, dengan tingkat kekambuhan mencapai 57,5%. Menurut data WHO tahun 2018 jumlah kematian akibat asma di Indonesia mencapai 39.065 kasus, atau sekitar 2,29% dari total kematian. Rata-rata angka kematian akibat asma adalah 21,79 per 100.000 penduduk, menempatkan Indonesia pada posisi ke-10 di dunia (Riskesdas, 2018). Berdasarkan studi *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), prevalensi asma pada anak-anak di beberapa provinsi seperti Jakarta, Medan, Padang, Palembang, Semarang, dan Yogyakarta bervariasi. Prevalensi tersebut berkisar antara 4-11% untuk kelompok usia 6-7 tahun dan 6-13% untuk kelompok usia 13-14 tahun.

(*Global asthma report*, 2018).

Khusus di provinsi Lampung, berdasarkan penelitian Soemarwoto dkk pada tahun 2019, prevalensi asma pada anak sekolah dasar di lingkungan kota Bandar Lampung, dengan rentang usia dari 10-17 sebanyak 11,5% dan memiliki riwayat alergi berupa rinitis sebanyak 41,1% (Soemarwoto RA dan Mustofa S, 2019). Meskipun kemajuan dalam pengobatan asma terjadi dalam beberapa dekade terakhir, masih banyak hal yang diperlukan untuk meningkatkan pendidikan pasien, menggunakan pendekatan diagnostik baru, dan menerapkan manajemen kasus yang dipersonalisasi (Quirt J *et al.*, 2018).

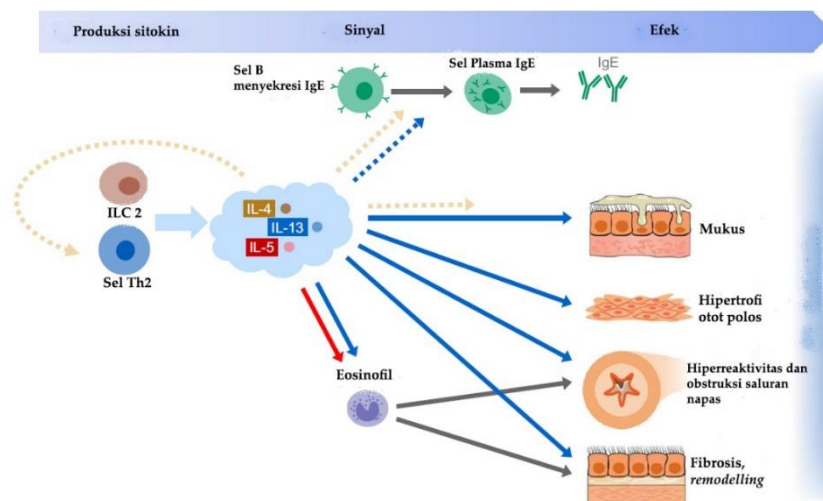
2.1.4 Patogenesis

Asma adalah kondisi heterogen dengan karakteristik kompleks yang dapat diamati (fenotipe) dan mekanisme yang mendasarinya (endotipe), yang dihasilkan dari interaksi host-lingkungan yang kompleks. Pada umumnya sel-sel inflamasi hadir dan diaktifkan di saluran napas pada penderita asma berat dan tetap bertahan meskipun telah diobati (Robinson D *et al.*, 2017). Sel-sel yang terlibat pada kondisi eksaserbasi tidak hanya mencakup eosinofil dan neutrofil, tetapi juga limfosit T, sel mast, makrofag, dan struktur sel saluran napas yang juga terlibat dalam reaksi inflamasi dan perubahan struktural saluran napas (*remodelling*) pada asma.



Gambar 1. Patogenesis asma eksaserbasi akut.
(Kostakou E *et al.*, 2019)

Meskipun diketahui bahwa asma ditandai dengan infiltrasi eosinofilik, fenotip inflamasi asma berat dapat ditandai dengan infiltrasi eosinofilik atau neutrofilik secara persisten serta tidak adanya infiltrasi inflamasi pausigranulositik (Russell RJ *et al.*, 2017). Tergantung pada jenis respons sel imun yang terlibat dalam patogenesis penyakit, endotipe asma tipe 2, ditandai terutama oleh inflamasi yang dimediasi sel T *helper* tipe 2 (Th2) dan asma non-tipe 2, terkait dengan sel Th1 dan/atau Th17 (Gambar 1). Peradangan eosinofilik saluran napas Th2 terjadi pada sekitar 50% orang dewasa dengan asma, dan diperkirakan lebih tinggi tanpa pengobatan kortikosteroid (Howell *et al.*, 2023).



Gambar 2. Gambaran umum respons asma tipe 2. Ket: sitokin tipe 2 mendorong perekrutan sel efektor (misalnya eosinofil) dan mediasi pergantian sel B untuk mensekresi IgE saat terpapar antigen, sehingga terjadi produksi lendir, fibrosis subepitel, remodeling bronkus, dan hiperresponsif saluran napas (Robinson D *et al.*, 2017).

Peradangan saluran napas yang dimediasi Th2 memainkan peran sentral dalam patofisiologi asma eosinofilik alergi. Sensitisasi alergi sel dendritik (DCs) dengan adanya limfopoietin stroma timus (TSLP), menginduksi limfosit Th2 untuk menghasilkan sitokin seperti interleukin (IL) IL-4, IL-5, dan IL-13. Kemokin seperti eotaxin 1, 2, 3, *cysteine chemokine ligand* (CCL11, CCL24 dan CCL26) masing-masing menginduksi melalui reseptor mereka *cysteine chemokine receptor 3* (CCR3) dan agen kemoatraktan lainnya, seperti sel mast yang diturunkan prostaglandin D2 (PGD2) untuk perekrutan

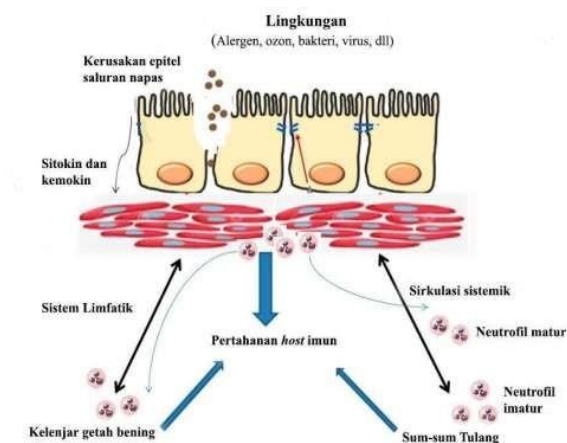
eosinofil di mukosa. Selanjutnya, IL-4 dan IL-13 mengaktifkan limfosit B untuk menghasilkan IgE spesifik alergen, yang mengikat reseptor sel mast afinitas tinggi, sehingga teraktivasi (Gambar 2) (Papi A *et al.*, 2018).

Pada asma eosinofilik non-alergi, kerusakan epitel saluran napas yang disebabkan oleh polusi dan patogen menyebabkan produksi IL-5 dan IL-13 oleh sel limfoid bawaan/*innate lymphoid cell 2* (ILC2s), sebagai respons terhadap PGD₂, *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), IL-25 dan IL-33. *Innate lymphoid cell 2* (ILC2s) dan sel Th2 merupakan sumber paling signifikan dari produksi sitokin tipe 2 dan berperan dalam respons inflamasi eosinofilik, alergi dan perubahan struktural saluran napas pada asma (Aron JL *et al.*, 2017). Peningkatan sirkulasi dan sputum IL-5 dan IL-13 yang memproduksi ILC2s terdeteksi pada asma berat dibandingkan dengan pasien asma ringan. Peningkatan jumlah IL-5 dan IL-13, ILC2s dapat ditemukan dalam dahak setelah uji alergen pada pasien asma. Sel ILC2 dan Th2 yang mengekspresikan IL-13 juga bertanggung jawab atas gangguan sistem pertahanan (*barrier*) epitel bronkus pada pasien asma (Howell *et al.*, 2023).

Peradangan kronik yang menjadi ciri asma derajat berat menyebabkan perubahan struktural jaringan, obstruksi jalan napas yang menetap, dan kurangnya respons terhadap pengobatan bronkodilator. Peradangan persisten kronik dan pelepasan sejumlah besar sitokin (IL5, IL-9, IL-13, osteopontin, dan aktivin-A9), kemokin (tergantung CCR3) dan faktor pertumbuhan *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dari sel-sel inflamasi dan epitel memainkan peran sentral dalam pembentukan struktur saluran napas (Kostakou E *et al.*, 2019).

Secara fisiologis, peradangan saluran napas dilawan oleh molekul penghambat dan sel supresor termasuk sel T regulator CD4⁺ (T-reg), namun sel T regulator yang menipis menyebabkan patologi saluran napas seperti asma spontan. Pasien yang menderita asma alergi telah mengalami penurunan jumlah T-reg yang selanjutnya menunjukkan gangguan kapasitas supresi. Peradangan campuran eosinofilik dan neutrofilik pada saluran napas biasanya ditemukan pada asma berat dan pola inflamasi campuran ini dapat menjadi biomarker dari jenis penyakit yang paling berat (Habib *et al.*, 2022).

Peningkatan jumlah neutrofil dahak ditemukan terkait dengan fenotipe asma berat dan terkait dengan respons yang buruk terhadap pengobatan steroid. Neutrofilia saluran napas telah dikaitkan dengan obstruksi aliran udara yang persisten pada pasien dengan asma refrakter, hilangnya fungsi paru secara progresif, dan terkait dengan hiperresponsif bronkus yang lebih tinggi. Peradangan neutrofilik dapat diamati terlepas dari pengobatan kortikosteroid pada pasien dengan asma refrakter atau pada pasien yang mengalami eksaserbasi akut. Rekrutmen dan aktivasi neutrofil ke dalam saluran napas telah dikaitkan dengan stimulasi sinyal reseptor seperti *toll-like receptor* (TLR) dan aktivasi kekebalan bawaan, menyebabkan pergeseran ke arah respons Th1 dan Th17. Proses ini menyebabkan peningkatan produksi IL-8, IL-17A, neutrofil elastase, dan matriks metaloproteinase (MMP-9). Neutrofil dipicu oleh IL-8 untuk menghasilkan enzim dan faktor lain yang berkontribusi terhadap aktivitas eosinofil (Habib *et al.*, 2022).



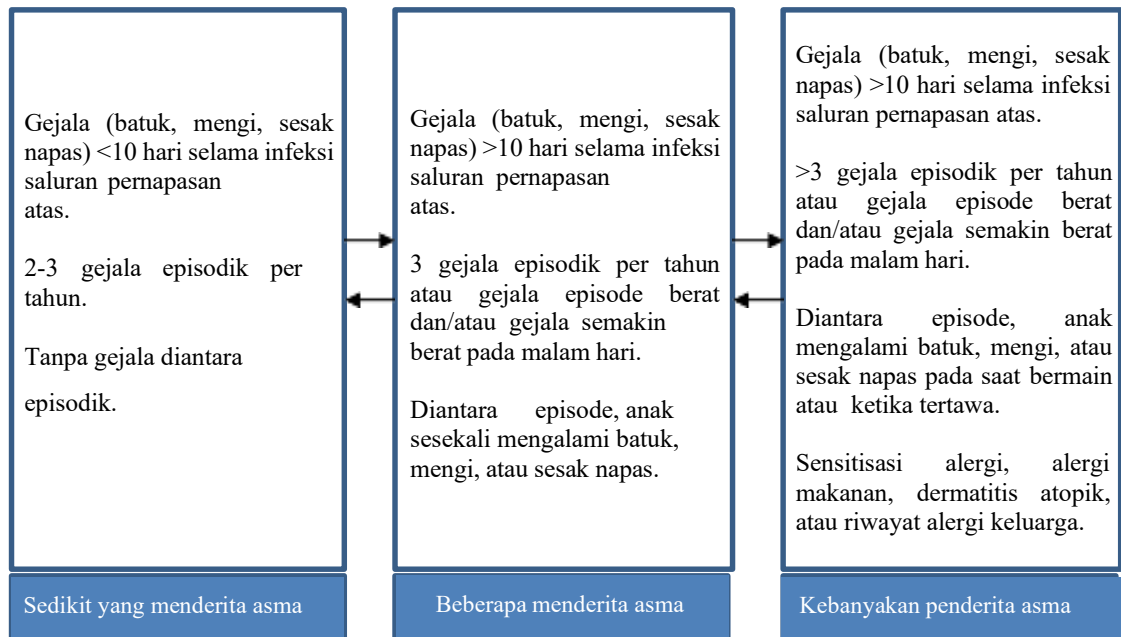
Gambar 3. Peran neutrofil dalam memodulasi respons inflamasi lokal.
(Kostakou E *et al.*, 2019)

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kumpulan neutrofil dapat memediasi efek diferensial pada kekebalan dan antimikroba. Berbagai gangguan epitel oleh ozon, bakteri, dan virus dapat menginduksi sekresi kemokin dan sitokin untuk melepaskan neutrofil. Jumlah neutrofil yang meningkat saat inflamasi, mengeluarkan enzim granular, *reactive oxygen species* (ROS), dan protein yang berguna untuk mengeliminasi bakteri, elemen jamur, dan virus yang menyerang. Selama eksaserbasi asma,

kehadiran kemokin dan sitokin (IL-8 dan IL-17A) akan memperpanjang umur neutrofil sehingga memungkinkan untuk bermigrasi dari jaringan ke sirkulasi sistemik atau ke kelenjar getah bening untuk memodulasi respons imun adaptif (Gambar 3). Kombinasi sitokin dan enzim yang diaktifkan mengakibatkan perubahan struktur saluran napas sehingga didapat volume ekspirasi paksa 1 detik (VEP1) yang lebih rendah, perubahan struktur jaringan, dan obstruksi jalan napas yang menetap pada pasien dewasa dengan asma neutrofilik berat (Margelidon-Cozzolino *et al.*, 2022).

2.1.5 Diagnosis dan Gejala Asma

Pada anak usia kurang dari atau sama dengan 5 tahun, cenderung sulit untuk menegakkan diagnosis asma karena gejala pernapasan episodik seperti mengi dan batuk juga sering terjadi pada anak-anak tanpa asma, terutama pada mereka yang berusia 0-2 tahun, dan tidak mungkin secara rutin untuk melakukan pemeriksaan fungsi paru atau uji bronkodilator pada kelompok usia ini. Penegakkan diagnosis asma berdasarkan pola gejala asma ditanyakan dengan orang tua/pengasuh. Hal ini memudahkan untuk pengambilan keputusan apakah akan memberikan percobaan obat pengontrol, karena penting membuat keputusan pada setiap anak secara individual, untuk menghindari perawatan yang berlebihan atau kurang (Reddel HK *et al.*, 2022).



Gambar 4. Diagnosis kemungkinan asma pada anak usia ≤ 5 tahun.
(Reddel HK *et al.*, 2022)

Berbeda dengan anak usia ≤ 5 tahun, kriteria asma pada dewasa, remaja, dan anak usia 6 hingga 11 tahun dapat dicapai dengan baik. Dimulai dari gejala klinis seperti mengi, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk. Secara umum lebih dari satu gejala pada kelompok ini, dan pada dewasa gejala batuk jarang ditemukan dibandingkan dengan anak. Gejala terjadi bervariasi berdasarkan onset dan intensitasnya, dan sering memburuk pada malam hari atau pada saat bangun tidur (Gambar 4). Pada pemeriksaan fisis, auskultasi bunyi suara mengi sering ditemukan pada saat ekspirasi. Suara mengi dapat hilang atau tidak ditemukan pada kasus asma eksaserbasi berat karena aliran udara sangat berkurang/terbatas sehingga disebut '*silent chest*'. Namun demikian, suara mengi tidak hanya terdengar pada pasien asma saja, diagnosis lain seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), trakeomalasia, atau terdapat benda asing dalam saluran napas dapat memunculkan gejala ini (Russell RJ *et al.*, 2017).

2.1.6 Pemeriksaan Fungsi Paru Spirometri

Spirometri adalah tes fisiologis yang mengukur volume maksimal udara yang dapat dihirup dan dikeluarkan oleh seseorang dengan upaya maksimal.

Terdapat tiga hal yang diukur yaitu volume, waktu, dan aliran. Spirometri bersifat objektif, noninvasif, sensitif terhadap perubahan dini dan dapat direproduksi. Pemeriksaan spirometri dapat dilakukan hampir di mana saja dan, dengan pelatihan yang tepat dapat dilakukan oleh siapa saja. Pemeriksaan dilakukan untuk mendeteksi ada atau tidaknya penyakit paru, mengukur kerusakan paru, memantau efek dari paparan pekerjaan/lingkungan dan menentukan efek obat-obatan (Tabel 1) (Graham BL *et al.*, 2019).

Tabel 1. Indikasi Spirometri.

Diagnosis
Untuk evaluasi tanda dan gejala, atau hasil laboratorium yang abnormal
Untuk mengukur efek fisiologis penyakit
Untuk skrining individu yang memiliki risiko tinggi terkena penyakit paru
Untuk menilai risiko pre-operatif
Untuk menilai prognosis Pemantauan
Untuk menilai respons terhadap intervensi terapeutik
Untuk memantau perkembangan penyakit
Untuk memantau penyakit eksaserbasi dan pemulihan dari eksaserbasi
Untuk memantau efek buruk dari paparan agen berbahaya
Untuk mengawasi reaksi merugikan terhadap obat-obatan dengan toksisitas paru yang diketahui
Evaluasi disabilitas
Untuk menilai pasien sebagai bagian dari program rehabilitasi
Untuk menilai risiko sebagai bagian dari evaluasi asuransi
Untuk menilai individu karena alasan hukum
Lainnya
Penelitian dan uji klinis
Survei epidemiologi
Derivasi persamaan referensi
Prakerja dan pemantauan kesehatan paru untuk pekerjaan berisiko
Untuk menilai status kesehatan sebelum memulai aktivitas fisis yang berisiko

Sumber: Graham BL *et al.*, 2019

Spirometri harus dihentikan jika pasien mengalami nyeri selama manuver. Pasien dengan potensi kontraindikasi yang akan dilakukan pengujian dalam layanan primer, dapat diuji di laboratorium fungsi paru oleh operator yang lebih berpengalaman dan terdapat akses ke perawatan darurat jika diperlukan. Selanjutnya, karena spirometri membutuhkan partisipasi aktif dari pasien, ketidakmampuan untuk memahami arah atau keengganan untuk mengikuti petunjuk dari operator biasanya akan menyebabkan hasil tes kurang maksimal. Kontraindikasi relatif dari pemeriksaan spirometri sebagai berikut.

Tabel 2. Kontraindikasi spirometri.

Kontraindikasi relatif
Karena peningkatan kebutuhan oksigen miokard atau perubahan tekanan darah
1. Infark miokard akut dalam 1 minggu
2. Hipotensi sistemik atau hipertensi berat
3. Aritmia atrium/ventrikular yang signifikan
4. Gagal jantung tak terkompensasi
5. Hipertensi pulmonal yang tidak terkontrol
6. Kor pulmonal akut
7. Emboli paru yang tidak stabil secara klinis
8. Riwayat sinkop berhubungan dengan ekspirasi paksa/batuk
Karena peningkatan tekanan intrakranial/intraokular
1. Aneurisma serebral
2. Operasi otak dalam 4 minggu
3. Gegar otak baru-baru ini dengan gejala yang berlanjut
4. Operasi mata dalam 1 minggu
Karena peningkatan tekanan sinus dan telinga tengah
1. Operasi sinus atau operasi telinga tengah atau infeksi dalam 1 minggu
Karena peningkatan tekanan intraokular dan intraabdominal
1. Pneumotoraks
2. Operasi toraks dalam 4 minggu
3. Operasi perut dalam 4 minggu
4. Kehamilan pada akhir trimester 3
Masalah pengendalian infeksi
1. Infeksi saluran pernapasan atau sistemik yang aktif atau dicurigai, termasuk tuberkulosis.
2. Kondisi fisis yang menjadi predisposisi penularan infeksi, seperti hemoptisis, sekret yang signifikan dan lesi oral atau perdarahan oral.

Sumber: Graham BL *et al.*, 2019

2.1.7 Parameter Spirometri

Nilai parameter faal paru dibagi menjadi 7, yaitu; volume ekspirasi paksa (VEP), kapasitas vital paksa (KVP), *Forced expiratory flow* (FEF) 25%-75%, arus puncak ekspirasi (APE), *Maximal voluntary ventilation* (MVV), dan Rasio VEP1/KVP (Moore VC, 2018).

1. Volume ekspirasi paksa (VEP)

Volume ekspirasi paksa adalah volume udara yang dapat dihembuskan oleh seseorang selama napas paksa dalam t detik. Misalnya, volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (VEP1) adalah jumlah udara maksimum yang dapat dikeluarkan secara paksa oleh subjek selama detik pertama setelah inhalasi maksimal (Moore VC, 2018).

2. Kapasitas vital paksa (KVP)

Kapasitas vital paksa adalah volume gas yang dapat dikeluarkan dengan sekuat-kuatnya dan secepat-cepatnya setelah suatu inspirasi maksimal (Moore VC, 2018).

3. *Forced expiratory flow* 25%-75% / FEF 25%-75%

Forced Expiratory Flow (FEF) 25%-75% mengacu pada rata-rata aliran udara selama bagian tengah dari volume ekspirasi paksa dan sering disebut sebagai *Maximal Mid-Flow Rate (MMFR)*. Penurunan nilai FEF 25-75% mengindikasikan terdapat peningkatan resistensi atau hambatan pada saluran napas kecil, yaitu saluran napas dengan diameter kurang dari 2 mm. (Moore VC, 2018).

4. Arus puncak ekspirasi (APE)

Arus puncak adalah tingkat kecepatan aliran udara maksimal yang dapat dicapai selama manuver volume ekspirasi paksa. Arus puncak ekspirasi yang menurun menunjukkan terdapat tahanan jalan napas yang meningkat (Moore VC, 2018).

5. *Maximal voluntary ventilation*/ MVV

Maximal Voluntary Ventilation (MVV), juga dikenal sebagai *Maximal Breathing Capacity (MBC)*, merupakan volume udara maksimal yang dapat dihirup dalam waktu satu menit melalui upaya atau usaha sukarela. (Moore VC, 2018).

6. Rasio VE_{P1}/KVP

Rasio persentase antara volume udara yang dikeluarkan dalam satu detik pertama melalui ekspirasi paksa setelah inspirasi maksimal dan volume udara yang dikeluarkan secara paksa dan sekuat-kuatnya setelah inspirasi maksimal. Rasio VE_{P1}/KVP dijumlahkan dengan menggunakan nilai VE_{P1} terbesar dan nilai KVP terbesar walaupun VE_{P1} dan KVP tidak dalam satu jalur (Moore VC, 2018).

2.1.8 Prosedur pemeriksaan spirometri

2.1.8.1 Manuver VEP1 dan KVP

Untuk spirometer yang mengukur inspirasi dan ekspirasi, ada empat fase saat manuver KVP:

1. Inspirasi maksimal
Pasien harus menghirup udara sebanyak mungkin tanpa jeda yang berlangsung kurang dari sama dengan 2 detik. Pipa mulut ditempatkan tepat di dalam mulut di antara gigi, segera setelah menghirup secara maksimal. Bibir harus ditutup rapat di sekitar pipa mulut untuk mencegah kebocoran udara.
2. Ekspirasi maksimal dengan cara paksa bukan hanya menghembus.
3. Ekspirasi hingga minimum 6 detik dan komplit maksimum 15 detik.
4. Inspirasi pada aliran maksimal kembali ke volume paru maksimum.

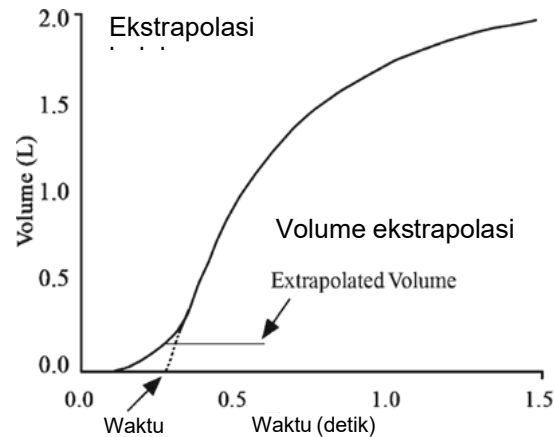
Jika salah satu manuver tidak dilakukan dengan benar, pemeriksa harus menghentikan pasien untuk menghindari kelelahan dan menjelaskan kembali prosedur kepada pasien. Prosedur ini diulangi dalam interval yang dipisahkan interval 1 menit dan diperoleh dua hasil yang dapat diterima (Graham BL *et al.*, 2019).

2.1.8.2 Akseptabilitas dan Reprodusibilitas Akseptabilitas

American Thoracic Society (ATS) merekomendasikan tiga pengukuran yang dapat diterima. Manuver dilakukan minimum tiga kali dan batas pengulangan maksimum manuver adalah delapan kali (Ruppel GL *et al.*, 2018). Hasil yang dapat diterima harus memiliki permulaan yang baik, akhir yang baik dan bebas artefak.

Kriteria Penerimaan :

1. Awal yang baik : Volume ekstrapolasi belakang tidak boleh lebih dari 5% dari KVP atau 100 ml.



Gambar 5. Volume ekstrapolasi belakang.
(Alex Y, 2022)

Volume ekstrapolasi belakang berlaku untuk kurva volume-waktu dan berarti bahwa jika awal pengujian tidak optimal, koreksi dapat dilakukan dengan menggeser sumbu waktu ke depan, asalkan volume ekstrapolasi berada dalam salah satu batas yang disebutkan sebelumnya. Sebagai contoh KVP pasien adalah 2 L dan memerlukan koreksi volume ekstrapolasi belakang, maka melalui perhitungan 5% dari KVP (2 L) didapat angka 100 ml. Karena batas toleransi 100 ml dan telah sesuai dengan 5% KVP pasien (100 ml), maka 100 ml harus digunakan sebagai batas atas volume ekstrapolasi (Gambar 5). Jika volume ekstrapolasi terukur lebih besar dari 100 ml maka hasilnya tidak dapat diterima (Graham BL *et al.*, 2019).

2. Gambaran kurva arus-volume halus (bebas dari artefak). Artefak pada spirometri dapat disebabkan karena:
 - a. Batuk selama detik pertama ekspirasi
 - b. Usaha ekspirasi tidak konsisten.
 - c. Penutupan glotis pada detik pertama ekspirasi dan setelah 1 detik ekspirasi
 - d. Usaha ekspirasi berakhir terlalu dini
 - e. Corong *mouthpiece* atau spirometer yang tersumbat, yang disebabkan karena hambatan dari lidah atau gigitan
 - f. Kebocoran udara bisa disebabkan karena koneksi pipa longgar dan lebih seringnya, karena pasien dengan lemah menahan bibir sekitar

mouthpiece. Kebocoran udara dapat dilihat pada kurva arus-volume (Graham BL *et al.*, 2019).

3. Akhir yang baik (dilihat pada kurva volume-waktu)

Harus mencapai salah satu dari tiga indikator akhir ekspirasi paksa ini:

- a. Peningkatan kurvilinear yang baik dari kurva volume-waktu dan halus menuju akhiran plateau ekspirasi dalam setidaknya durasi 1 detik (plateu didefinisikan sebagai $\leq 0,025$ L dalam 1 detik terakhir ekspirasi).
 - b. Jika gagal untuk menunjukkan plateau, waktu ekspirasi paksa ≥ 15 detik.
 - c. Nilai dari KVP berada dalam toleransi pengulangan, atau lebih besar dari, KVP terbesar yang diamati sebelumnya (Graham BL *et al.*, 2019).
4. Tidak boleh ada bukti kesalahan pengaturan arus nol
5. Jika inspirasi maksimal setelah akhir ekspirasi paksa $>$ KVP, maka KIVP – KVP harus 0,100 L atau 5% dari KVP, mana yang lebih besar.



Gambar 6. Contoh kurva arus-volume pada spirometer yang baik.
(Alex Y, 2022)

Reprodusibilitas

Kriteria pengulangan yang diterima (untuk nilai KVP dan VEP1):

1. Terdapat 3 pemeriksaan yang memenuhi syarat penerimaan
2. Usia $>$ 6 tahun: Selisih antara dua nilai KVP terbesar harus $\leq 0,150$ L, dan perbedaan antara dua nilai VEP1 terbesar harus $\leq 0,150$ L

3. Usia ≤ 6 tahun : Selisih antara dua nilai KVP terbesar harus $\leq 0,100$ L atau 10% dari nilai tertinggi, mana saja yang lebih besar, dan perbedaan antara dua nilai VEPI terbesar harus $\leq 0,100$ L atau 10% dari nilai tertinggi, mana saja lebih besar (Graham BL *et al.*, 2019).

Komplikasi

Ada beberapa komplikasi spirometri yang mungkin terjadi dan dapat mengakibatkan prosedur menjadi tidak akurat/tidak efektif (McCarthy KDRA, 2022).

- Alkalosis respiratorik akibat hiperventilasi
- Hipoksemia pada pasien yang terapi oksigennya terganggu
- Sakit dada
- Kelelahan
- Batuk paroksismal
- Bronkospasme
- Pusing
- Inkontinensia urin
- Peningkatan tekanan intrakranial
- Gejala sinkop.

2.1.9 Uji Reversibilitas

2.1.9.1 Metode Pengujian

Tes bronkodilator dilakukan untuk menentukan respons dari keterbatasan aliran udara setelah pemberian obat inhalasi bronkodilator kerja pendek. Pemilihan jenis obat, dosis, dan rute pemberian yang akan digunakan saat ini ditentukan sesuai dengan kebutuhan yang diperoleh dari tes respons bronkodilator. Jika tujuan dari tes respons bronkodilator adalah untuk menentukan apakah penambahan obat barupada pengobatan yang diatur dapat meningkatkan fungsi paru pasien, maka obat harus diberikan secara teratur sebelum tes dapat dilanjutkan. Namun, jika tujuan tes ini adalah untuk menentukan reversibilitas hambatan aliran udara, tes harus dilakukan setelah menghentikan obat untuk jangka waktu tertentu (Sim YS *et al.*, 2017).

2.1.9.2 Prosedur Pengujian

Dalam uji reversibilitas bronkodilator albuterol, subjek menghembuskan napas perlahan, dan menyemprotkan albuterol dengan dosis terukur 100 g (1 hembusan). Subjek kemudian menarik napas secara perlahan dan dalam hingga mencapai kapasitas total paru selama 3-5 detik, menahan napas selama 5-10 detik, dan menghembuskannya. Prosedur ini diulang empat kali (total 400 galbuterol), dengan interval 30 detik. Namun, jika ada kekhawatiran mempengaruhi denyut nadi atau menyebabkan terjadinya tremor kedatangan pasien, maka dosis dapat diturunkan menjadi 200 g. Setelah menghirup obat, tes spirometri dilakukan lagi antara 10-20 menit (Sim YS *et al.*, 2017).

2.1.9.3 Interpretasi Hasil Uji Reversibilitas

Uji reversibilitas dilakukan untuk evaluasi respons perubahan saluran napas setelah diberikan obat bronkodilator. Respons positif terhadap tes bronkodilator ini didefinisikan sebagai respons peningkatan nilai absolut 12% dan 200 mL jika dibandingkan dengan nilai dasar VEP1 atau KVP sebelum diberikan obat. Jika hasil positif memberikan kesan penyakit asma. Kesimpulan ini dicapai karena peningkatan laju aliran dan volume pasca inhalasi pada pasien asma lebih besar dibandingkan pada pasien PPOK (Sim YS *et al.*, 2017).

2.1.10 Interpretasi Spirometri

Gangguan ventilasi terbagi menjadi dua jenis, yaitu gangguan restriktif dan gangguan obstruktif. Gangguan restriktif terjadi ketika paru mengalami kekakuan, sehingga sulit mengembang dan menyebabkan daya tarik ke dalam menjadi lebih besar, yang mengakibatkan pengecilan dinding dada. Hal ini menyebabkan volume paru mengecil dan jarak antar tulang rusuk menyempit. Parameter yang digunakan untuk mengukur gangguan ini adalah kapasitas vital (KV). Nilai normal KV berada dalam kisaran 80%-120% dari nilai prediksi. Jika kapasitas vital kurang dari 80% nilai prediksi, maka dianggap sebagai gangguan restriktif. Sebaliknya, jika kapasitas vital

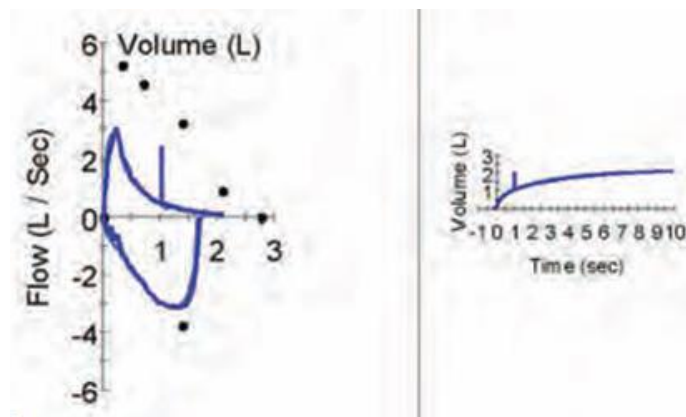
melebihi 120% nilai prediksi, kondisi ini disebut sebagai hiperinflasi. (Graham BL *et al.*, 2019).

Pada kondisi obstruktif, kecepatan aliran udara saat ekspirasi mengalami penurunan, meskipun kapasitas vital umumnya masih dalam batas normal. Namun pada beberapa kasus obstruktif, kapasitas vital bisa menurun karena terdapat udara yang terperangkap di dalam paru. Beberapa contoh penyakit yang termasuk dalam kategori gangguan obstruktif adalah asma, bronkitis kronis, dan emfisema, yang merupakan kondisi obstruktif yang paling umum dijumpai (Bakhtiar A dan Amran WS, 2016). Penyakit paru obstruktif diindikasikan dari hasil penilaian fungsi paru menunjukkan $VEP1/KVP < 75\%$ pasca tes bronkodilator menurut penelitian *Pneumobile Indonesia* sedangkan menurut *global initiative for chronic obstructive lung disease* (GOLD) $VEP1/KVP < 70\%$ (GOLD 2022).

Dua gangguan obstruktif utama adalah asma bronkial dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Kunci untuk diagnosis gangguan ini adalah penurunan rasio $VEP1/KVP$. Derajat obstruksi dapat ditentukan dari penurunan nilai $VEP1$ dan KVP tetapi biasanya nilai KVP tidak pada derajat yang sama dengan $VEP1$. Kurva arus-volume dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis gangguan obstruktif, karena memiliki bentuk yang berbeda pada gangguan tersebut (Haynes JM, 2018). Fitur-fitur ini meliputi:

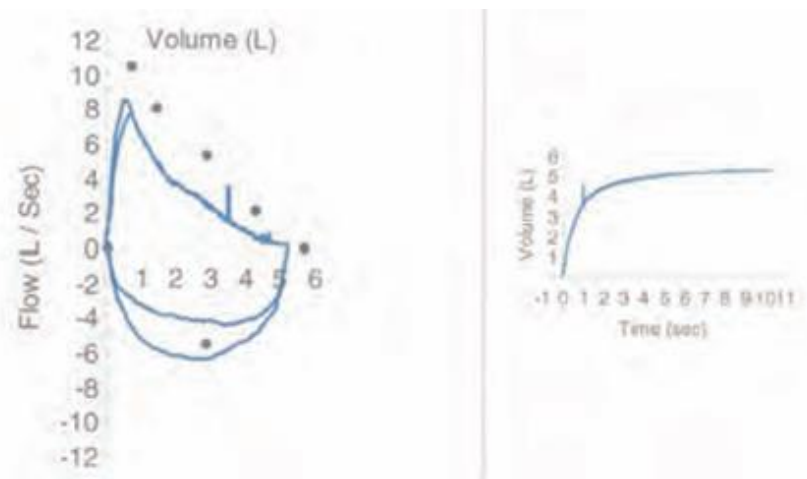
1. Tinggi kurva (APE) jauh lebih rendah dari yang diperkirakan.
2. Kurva menurun berbentuk cekung, dengan cekungan ke luar yang lebih nyata dengan obstruksi yang lebih parah. Kemiringan kurva menurun yang mewakili MMEF dan FEF berkurang karena keterbatasan aliran udara pada paru volume rendah.
3. Penurunan rasio $VEP1$ dan $VEP1/KVP$ mudah dicatat dengan mengidentifikasi tanda detik pertama ($VEP1$) dan di mana letaknya dalam kaitannya dengan KVP .
4. Lebar kurva (KVP) seperti yang terlihat pada sumbu volume berkurang dibandingkan dengan kurva yang diprediksi.
5. Uji pasca bronkodilator, menunjukkan peningkatan pada semua variabel

tersebut [APE, kurva keluar cekung (FEF), VEP1, rasio VEP1/KVP, dan KVP]. Perbaikan ini sangat memberikan kesan gangguan obstruktif tertentu, yaitu asma. Kurangnya respons terhadap bronkodilator tidak dapat mengecualikan asma bronkial karena respons dapat bervariasi dari waktu ke waktu. Demikian pula banyak pasien dengan PPOK dapat menunjukkan reversibilitas. Reversibilitas dalam konteks klinis yang benar (yaitu non-perokok muda) mendukung diagnosis asma.



Gambar 7. Gambaran kurva arus-volume pada penyakit paru obstruktif. (Graham BL *et al.*, 2019).

6. Pada obstruksi jalan napas ringan (atau dini), pengurangan rasio VEP1 dan VEP1/KVP mungkin tidak terlihat. Morfologi kurva arus-volume dapat memberikan petunjuk, karena kecekungan ke atas distal mungkin terlihat lebih jelas dan memanjang; Petunjuk lain adalah waktu ekspirasi memanjang yang terlihat pada kurva waktu volume. Namun, kemaknaan klinis dari perubahan ringan ini tidak diketahui.
7. Pada emfisema dan karena hilangnya jaringan, jalan napas cenderung kolaps secara signifikan pada volume paru yang rendah, memberikan gambaran “kaki anjing” yang khas pada kurva arus-volume.



Gambar 8. Gambaran kurva obstruksi asma.
(Graham BL *et al.*, 2019).

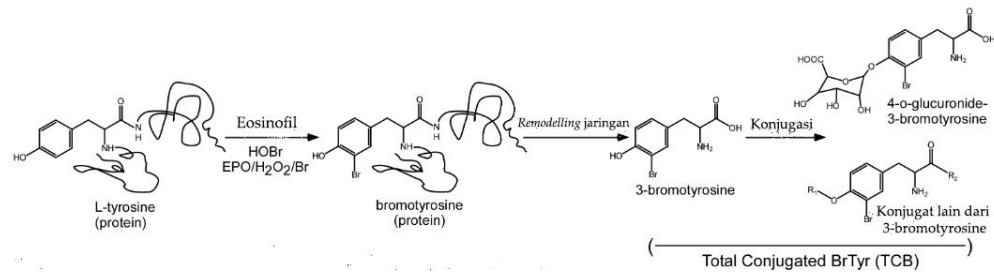
Tabel 3. Derajat Penyakit Obstruksi Berdasarkan Nilai Spirometri.

VEP1/KVP < 75% (pasca bronkodilator)	
Derajat obstruksi	%pred. VEPP1
Ringan	> 80%
Sedang	50% - 80%
Berat	30% - 50%
Sangat berat	<30%

Sumber: Haynes JM, 2018

2.2 *Bromotyrosine* urin

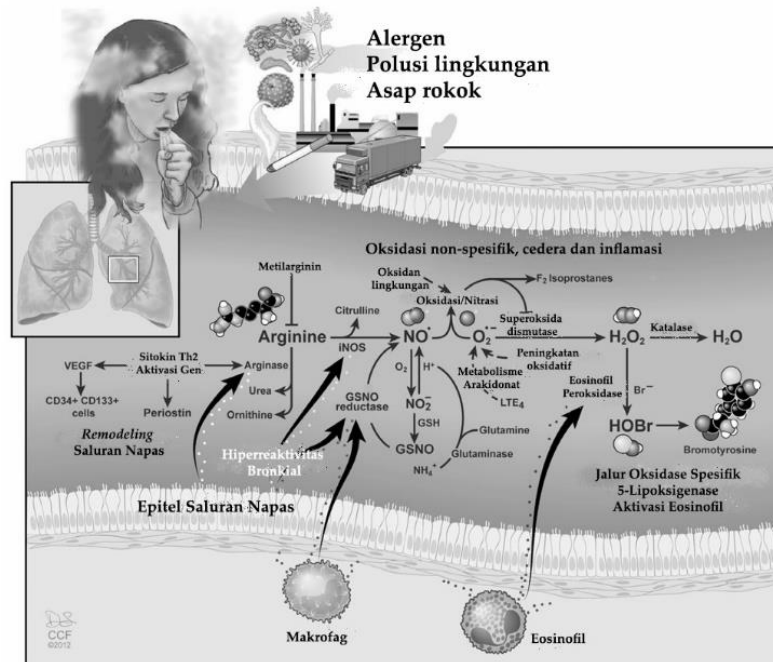
Bromotyrosine (BrTyr) urin telah dipelajari sebagai biomarker potensial asma eosinofilik. Urin adalah cairan tubuh yang daya tariknya semakin meningkat dalam beberapa tahun terakhir, karena mudah terkumpul bahkan pada anak kecil dan kaya akan metabolit. Belum ada batasan baku rentang nilai normal kadar *bromotyrosine* urin pada individu sehat, karena berbagai variasi teknik pemeriksaan, penelitian oleh Wang *et al.*, tahun 2022 kelompok kontrol memiliki nilai *cut off* 26.68 ng/mg, sedangkan penelitian dari Fidan V, 2021 nilai kontrol *bromotyrosine* urin berada pada rentang 0.36 - 0.58 ng/mg. Selain penelitian tersebut, hanya ada beberapa peneltian mengenai kadar *bromotyrosine* urin yang mencakup pasien asma saja tanpa menampilkan hasil kadar *bromotyrosine* urin pada kelompok kontrol/individu sehat (Fidan V *et al.*, 2021).



Gambar 9. Metabolisme *bromotyrosine*.
(Wang Z *et al.*, 2022).

3-bromotyrosine (BrTyr) sebagian besar terdapat dalam bentuk terkonjugasi dalam urin, yang dapat dilepaskan melalui proses hidrolisis. Tirosin yang terikat pada protein dapat mengalami oksidasi menjadi *3-bromotyrosine* oleh eosinofil yang diaktifkan. Eosinofil ini menghasilkan asam hipobromus (HOBr), yang merupakan produk dari enzim eosinofil peroksidase (EPO) dengan substrat pendukung peroksida (H₂O₂) dan ion bromida (Br⁻). *3-bromotyrosine* yang terikat pada protein dilepaskan selama proses *remodeling* jaringan dan diekskresikan dalam urin dalam tiga bentuk utama yaitu, bentuk bebas (<1%), bentuk terkonjugasi dengan 4-O-glukuronida (Glc-BrTyr), bentuk terkonjugasi dengan molekul lain (konjugat R1-, R2-) (Gambar 9). Jumlah total *3-bromotyrosine* terkonjugasi dapat diukur setelah proses hidrolisis asam yang melepaskan Br-Tyr dari bentuk terikatnya (Wang Z *et al.*, 2022).

Bromotyrosine terbentuk dari modifikasi pasca-translasi residu protein tirosin oleh asam hipobromus yang dihasilkan oleh eosinofil selama proses pernapasan. Pada saat inflamasi saluran pernapasan, eosinofil teraktivasi memediasi kerusakan inang dengan mensekresi protein granul yang meliputi protein dan protein kationik eosinofil dan menghasilkan zat oksigen reaktif, termasuk anion superoksida dan hidrogen peroksida. Kemampuan eosinofil dan neutrofil untuk menghasilkan superoksida dismutase dari oksigen mungkin bergantung pada kompleks protein oksidase yang sama, karena baik eosinofil maupun neutrofil dari pasien penyakit granulomatosa kronik tidak mampu menghasilkan superoksida. Eosinofil normal mampu menghasilkan dua hingga tiga kali lebih banyak superoksida dari neutrofil normal (Wang Z *et al.*, 2022).



Gambar 10. Patofisiologi biomarker jalur spesifik dan nonspesifik pada asma. (Erzurum SC, 2012).

Superoksida yang dihasilkan akan mengkatalisis pelepasan radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida yang akan berikatan dengan bromida meskipun konsentrasi klorida 1000 kali lipat lebih banyak dibandingkan bromida. Kecenderungan ikatan antara hidrogen peroksida dengan bromida, disinyalir karena bromida mengikuti eosinofil selama inflamasi saluran pernapasan. Reaksi peroksidasi dikatalisis oleh enzim eosinofil peroksidase (EPO) pada eosinofil dan mieloperoksidase (MPO) pada neutrofil. Eosinofil peroksidase bersama dengan ikatan antara hidrogen peroksidase dan bromida melakukan brominasi residu tirosin sehingga terbentuk metabolit *bromotyrosine* yang diekskresikan melalui urin (Gambar 10) (Wang Z *et al.*, 2022).

Bromotyrosine memiliki banyak keuntungan sebagai biomarker potensial mengingat stabilitas dan deteksi noninvasif dalam urin. Data sebelumnya menunjukkan bahwa konsentrasi BrTyr lebih tinggi pada pasien dengan asma alergi dan peningkatan kadar BrTyr dikaitkan dengan keterbatasan aliran udara, asma tidak terkontrol, dan dapat memprediksi eksaserbasi di masa depan (Popović-Grle S, *et al.* 2021). Perbedaan antara kadar eosinofil, sebagaimana ditentukan oleh jumlah eosinofil darah atau dahak, dan aktivasi

eosinofil sebagaimana ditentukan oleh kadar BrTyr, mendukung pengamatan bahwa kadar BrTyr sangat mencerminkan gejala asma dan risiko eksaserbasi daripada jumlah eosinofil. Penelitian Wedes, dkk. mengamati bahwa kadar BrTyr yang tinggi memberikan 4,0 kali lipat kemungkinan mengalami eksaserbasi asma dalam 6 minggu berikutnya (Wedes SH, *et al.* 2011).

2.3 Montelukast

2.3.1 Definisi dan Indikasi Montelukast

Montelukast adalah golongan obat antagonis reseptor leukotrien, tersedia dalam bentuk tablet, tablet kunyah, atau granul yang digunakan untuk mengobati asma kronik dan profilaksis serta pencegahan bronkokonstriksi akibat olahraga. Obat ini disetujui juga untuk menghilangkan gejala rinitis alergi musiman dan tahunan. Digunakan sebagai terapi pemeliharaan dan pencegahan asma, terutama pada asma alergi dan asma yang dipicu oleh latihan fisik. Tidak digunakan untuk mengatasi serangan asma akut, tetapi untuk pengendalian jangka panjang (Wermuth HR, *et al.* 2022).

2.3.2 Farmakodinamik

Montelukast adalah antagonis reseptor leukotrien yang sangat selektif dan memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor leukotrien sisteinil, terutama leukotrien D4 dan E4. Leukotrien ini dihasilkan oleh berbagai jenis sel, termasuk sel mast, dan berperan dalam proses peradangan yang memicu gejala asma dan rinitis alergi. Reseptor leukotrien ditemukan pada berbagai sel di saluran pernapasan, seperti makrofag dan sel otot polos. Ketika montelukast berikatan dengan reseptor leukotrien, ia menghambat efek fisiologis leukotrien, seperti pembengkakan saluran napas, kontraksi otot polos, dan gangguan fungsi seluler normal, tanpa menunjukkan aktivitas agonis (Choi J dan Azmat CE, 2022).

Pada penderita asma, dosis rendah montelukast 5 mg menginduksi penghambatan yang signifikan dari bronkokonstriksi yang disebabkan oleh leukotrien D4 (Choi J dan Azmat CE, 2022). Dalam studi terkontrol, pasien dengan asma yang diobati dengan montelukast menunjukkan penurunan

jumlah eosinofil darah perifer dari 9% sampai 15% dibandingkan dengan plasebo. Pada pasien rinitis alergi musiman yang menerima montelukast, jumlah eosinofil dalam darah tepi meningkat 0,2%, dibandingkan dengan peningkatan 12.5% pada pasien kelompok plasebo (Wermuth HR, *et al.* 2022).

2.3.3 Farmakokinetik

2.3.3.1 Absorpsi

Montelukast diberikan secara oral dan cepat diserap. Dosis standar 10 mg diberikan secara oral pada pria dewasa yang berpuasa ($n=6$), waktu absorpsi rata-rata adalah 3,4 jam dan bioavailabilitas oral rata-rata adalah 66%. Rerata puncak konsentrasi dalam plasma 385 ng/ml dicapai setelah 3,5 jam. Bioavailabilitas oral dan puncak konsentrasi dalam plasma tidak dipengaruhi oleh makanan. Nilai untuk parameter ini serupa atau sedikit lebih kecil pada subjek wanita (Li, *et al.* 2021).

Tablet kunyah pada anak dosis 5 mg sebanding dengan tablet untuk dewasa 10mg, dengan area serupa pada kurva konsentrasi-waktu setelah dosis tunggal. Pada anak usia 6-14 tahun (dosis 5 mg) dan balita usia 2-5 tahun (dosis 4 mg), waktu untuk konsentrasi plasma maksimum adalah 2 jam dalam keadaan puasa, dengan bioavailabilitas dosis 5 mg turun dari 73% menjadi 63% dipengaruhi oleh makanan. Untuk dosis 4 mg pada balita berusia 2-5 tahun, nilai konsentrasi puncak plasma 66% lebih tinggi daripada orang dewasa yang menerima dosis 10 mg (Li, *et al.* 2021).

2.3.3.2 Distribusi

Montelukast dapat melintasi plasenta dan diekskresikan dalam ASI pada hewan, tetapi tidak ada penelitian terkontrol yang dilakukan pada wanita hamil atau menyusui. Montelukast terutama didistribusikan ke jaringan paru-paru, yang merupakan target utama aksinya dalam menghambat leukotrien. Pada tikus, montelukast tidak melewati sawar darah otak secara signifikan, dan setelah 24 jam, konsentrasi di semua jaringan lain rendah. Montelukast 99% terikat pada protein plasma dan didistribusikan dengan

volume distribusi stabil $\pm 10,4$ liter (Choi J dan Azmat CE, 2022).

2.3.3.3 Metabolisme

Montelukast diberikan secara oral dan memiliki bioavailabilitas sekitar 64%. Konsentrasi puncak dalam plasma dicapai dalam 3-4 jam setelah pemberian. Montelukast mengalami biotransformasi ekstensif di hati melalui oksidasi dan konjugasi. Enzim utama yang berperan CYP2C8 (enzim dominan dalam metabolisme Montelukast), CYP3A4 dan CYP2C9. Metabolit hasil oksidasi ini umumnya tidak aktif secara farmakologis. Sitokrom P₄₅₀ 3A4, 2A6, dan 2C9 terlibat dalam oksidasi montelukast dalam mikrosom hepar. Karena montelukast dimetabolisme oleh sitokrom P₄₅₀ 3A4, maka perlu kehati-hatian ketika montelukast diberikan bersama dengan penginduksi 3A4 seperti fenitoin, fenobarbital, dan rifampisin. Oleh karena itu, montelukast dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap obat atau komponen formulasinya, termasuk pasien dengan gangguan hati (Li, *et al.* 2021).

2.3.3.4 Eliminasi

Hampir 86% diekskresikan melalui feses (melalui empedu), menunjukkan eliminasi utama melalui saluran hepatobilier. Hanya sedikit (<0,2%) yang diekskresikan melalui urine, sehingga fungsi ginjal tidak terlalu berpengaruh pada eliminasi obat ini. Rerata waktu paruh ($T_{1/2}$) montelukast adalah $5,4 \pm 0,2$ jam dengan klirens plasma rata-rata 45,5 ml/menit, memungkinkan pemberian sekali sehari dalam terapi. Pada uji dosis oral tunggal 102 mg montelukast menggunakan radiolabeled, 86% radioaktivitas ditemukan dalam pengumpulan feses 5 haridan <0,2% dalam urin, menunjukkan dominasi eliminasi bilier (Li, *et al.* 2021).

2.3.4 Mekanisme Kerja Montelukast

Indikasi utama terapi antagonis reseptor leukotrien adalah pengobatan asma kronik. Leukotrien disintesis dari asam arakidonat oleh 5- lipoksigenase dalam sel-sel inflamasi di saluran napas. Asam arakidonat dilepaskan dari

2.3.5 Dosis Montelukast

Montelukast dapat diminum tanpa atau dengan makanan. Tidak diperlukan penyesuaian dosis saat montelukast diberikan bersamaan dengan terapi sistemik lainnya. Untuk pengobatan asma kronik, pemberian dosis sebaiknya dilakukan pada malam hari. Rekomendasi dosis adalah 10 mg untuk pasien berusia 15 tahun ke atas, 5 mg untuk pasien berusia 6 hingga 14 tahun, dan 4 mg untuk pasien berusia 12 bulan hingga 5 tahun. Bagi pasien berusia 12 hingga 23 bulan, tablet tidak direkomendasikan, dan hanya bentuk granul oral yang dapat digunakan. Tidak ada data klinis yang mendukung keamanan dan kemanjuran montelukast pada pasien asma di bawah usia 12 bulan, sehingga montelukast tidak diindikasikan untuk kelompok usia tersebut. Selain itu, montelukast tidak sesuai untuk mengatasi eksaserbasi asma akut seperti status asmatikus (Li, *et al.* 2021).

Untuk mencegah bronkokonstriksi yang dipicu oleh olahraga, montelukast perlu diberikan minimal 2 jam sebelum aktivitas olahraga dimulai. Karena tidak ada data klinis yang mendukung keamanan dan kemanjuran montelukast pada pasien di bawah usia 6 tahun yang mengalami bronkokonstriksi akibat olahraga, obat ini tidak direkomendasikan untuk kelompok usia tersebut. Konsumsi montelukast secara rutin untuk mengatasi asma kronis tidak dapat mencegah bronkokonstriksi yang disebabkan oleh olahraga. Bagi penderita rinitis alergi, dosis montelukast dapat dikonsumsi pada pagi atau malam hari sesuai kebutuhan (Wermuth HR, *et al.* 2022).

2.4 Inhalasi Kortikosteroid

Kortikosteroid inhalasi (ICS) juga dikenal sebagai glukokortikosteroid, glukokortikoid, steroid) adalah pengontrol paling efektif yang digunakan dalam pengobatan asma dan satu-satunya obat yang secara efektif menekan karakteristik inflamasi pada saluran napas penderita asma, bahkan dalam dosis yang sangat rendah. Sebaliknya, kortikosteroid inhalasi tidak efektif dalam menekan peradangan paru pada PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik) dan memiliki efek klinis yang kurang signifikan. Pada asma dan PPOK, ICS umumnya diberikan dalam bentuk inhaler kombinasi dengan agonis β_2 kerja

panjang/*long acting* β_2 -agonists (LABA) (Beasley *et al.* 2023).

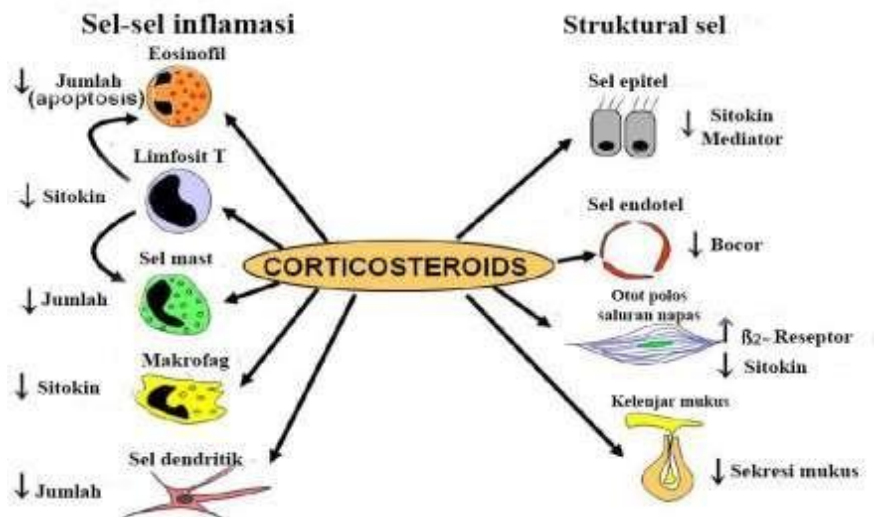
2.4.1 Mekanisme Kerja Kortikosteroid Inhalasi

Kortikosteroid inhalasi menekan peradangan terutama dengan menonaktifkan berbagai gen inflamasi yang diaktifkan, melalui pembalikan asetilasi histon dengan cara merekrut *histone deacetylase 2* (HDAC2) dengan menekan peradangan saluran napas, mengurangi hiperresponsivitas saluran napas, dan membantu mengendalikan gejala asma. Ada kemajuan besar dalam memahami mekanisme molekuler kortikosteroid inhalasi menekan peradangan pada asma, berdasarkan perkembangan terakhir dalam memahami fundamental mekanisme transkripsi gen. Kortikosteroid mengaktifkan dan menekan banyak gen yang relevan dengan memahami tindakan mereka pada asma (Tabel 4). Kemajuan juga telah dicapai dalam memahami mekanisme molekuler resistensi kortikosteroid pada asma berat dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (Beasley *et al.* 2023).

Tabel 4. Efek kortikosteroid pada transkripsi gen.

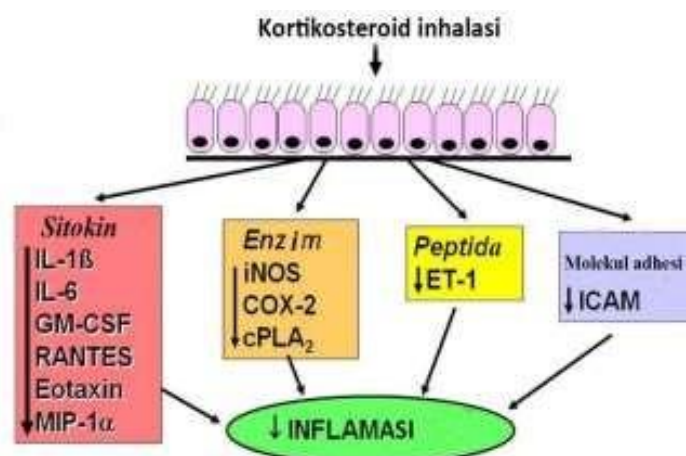
Meningkatkan transkripsi
• Lipocortin-1 • Reseptor β_2-adrenergik • Protein penghambat sekretori leukosit • $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$ (inhibitor of $\text{NF-}\kappa\text{B}$) • Anti inflamasi atau inhibitor sitokin IL-10, IL-12, IL-1 receptor antagonis • <i>Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1</i> (MKP-1, menghambat jalur MAP kinase)
Transkripsi berkurang
• Sitokin inflamasi IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, $\text{TNF}\alpha$, GM-CSF, SCF • Kemokin (IL-8, RANTES, MIP-1α, eotaxin) • Enzim inflamasi {<i>Inducible nitric oxide synthase</i> (iNOS), <i>inducible cyclooxygenase</i> (COX-2), <i>inducible phospholipase A2</i> (cPLA2)} • Peptida inflamasi (Endothelin-1) • Reseptor mediator {Neurokinin (NK1)-, reseptor-bradykinin (B2)} • Molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1)

Sumber : (Beasley *et al.*, 2023).



Gambar 12. Efek seluler kortikosteroid.
(Barnes PJ, 2010).

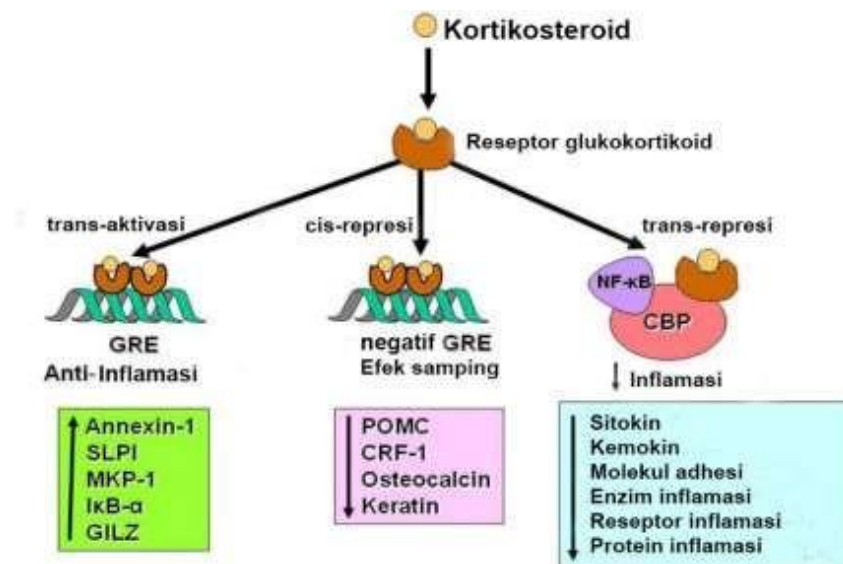
Pada tingkat seluler, kortikosteroid inhalasi menurunkan jumlah sel-sel inflamasi di saluran pernapasan pasien asma, seperti eosinofil, limfosit T, sel mast, dan sel dendritik (Gambar 12). Efek ini dicapai dengan cara menghambat rekrutmen sel-sel inflamasi ke saluran napas melalui penekanan produksi mediator kemotaktik dan molekul adhesi, serta mengganggu kelangsungan hidup sel-sel inflamasi di saluran napas, termasuk eosinofil, limfosit T, dan sel mast. Sel epitel menjadi target seluler utama untuk ICS (Beasley *et al.* 2023).



Gambar 13. Kortikosteroid inhalasi dapat menghambat transkripsi beberapa gen inflamasi dalam sel epitel saluran napas dan dengan demikian mengurangi peradangan di dinding saluran napas. Ket. NF- κ B = *nuclear factor* κ B; AP-1 = protein penggerak-1; GM-CSF = *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*; IL-1 = interleukin-1; iNOS = sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi; NO = nitrat oksida; COX-2 = siklooksigenase yang dapat diinduksi; cPLA2 = fosfolipase A2 sitoplasma; PG = prostaglandin; ET = endotelin; ICAM = molekul adhesi antar sel (Hossny E *et al.*, 2016).

Kortikosteroid inhalasi (ICS) menekan banyak gen inflamasi yang diaktifkan di sel epitel saluran napas (Gambar 13). Integritas sel epitel dipulihkan dengan terapi ICS secara reguler. Penekanan peradangan mukosa relatif cepat dengan mengurangi jumlah eosinofil secara signifikan yang terdeteksi dalam waktu enam jam dan berhubungan dengan penurunan hiperresponsifitas saluran napas. Pengembalian hiperresponsif saluran napas mungkin memerlukan waktu beberapa bulan untuk mencapai kondisi yang stabil, mencerminkan pemulihan perubahan struktural dalam jalan napas (Beasley *et al.* 2023).

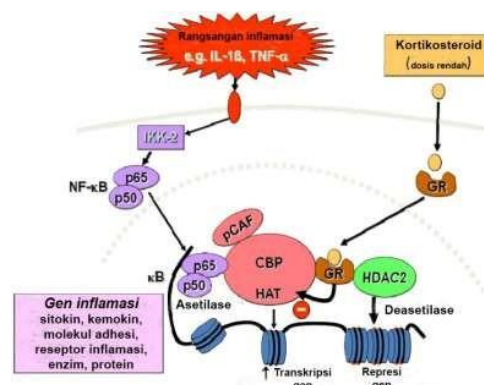
Kortikosteroid berdifusi melintasi membran sel dan berikatan dengan reseptor glukokortikoid (GR) di sitoplasma (Rhen T, 2005). Hanya ada satu bentuk GR yang mengikat kortikosteroid yang disebut GR α . GR β adalah bentuk alternatif GR yang berinteraksi dengan DNA tetapi tidak dengan kortikosteroid, sehingga dapat bertindak sebagai inhibitor negatif dominan dari mekanisme kerja glukokortikoid dengan mengganggu pengikatan GR ke DNA. Apakah GR β terlibat dalam resistensi steroid pada asma masih kontroversial (Beasley *et al.* 2023).



Gambar 14. Kortikosteroid dapat mengatur ekspresi gen dalam beberapa cara. Singkatan lainnya: SLPI: penghambat sekretori leukoprotease; MKP-1: mitogen-activated kinase phosphatase-1; IκB-α: penghambat NF-κB; GILZ: glucocorticoid-induced leucine zipperprotein; POMC: proopiomelanocortin; CRH: faktor pelepas kortikotropin (Vargas JE *et al.*, 2016).

Glukokortikoid yang diaktifkan, secara cepat mentranslokasi ke nukleus tempat menghasilkan efek molekulernya. Sepasang GR (GR homodimer) berikatan dengan elemen respons glukokortikoid (GRE) di wilayah promotor gen yang responsif terhadap steroid dan interaksi ini mengaktifkan (dan terkadang mematikan) transkripsi gen (Gambar 14). Contoh gen yang diaktifkan oleh kortikosteroid termasuk gen yang mengkode reseptor 2-adrenergik dan protein anti-inflamasi leukoprotease inhibitor sekretori dan *mitogen-activated protein kinasephosphatase-1* (MKP-1) yang menghambat jalur MAP kinase. Efek ini dapat berkontribusi pada aksi anti-inflamasi kortikosteroid. Interaksi GR dengan GRE negatif dapat menekan transkripsi gen dan hal ini mungkin penting dalam memediasi banyak efek samping kortikosteroid. Misalnya, kortikosteroid menghambat ekspresi osteokalsin yang terlibat dalam sintesis tulang (Vargas JE, *et al.* 2016).

Glukokortikoid memasuki sel dan berikatan dengan reseptor glukokortikoid di sitoplasma, yang kemudian bermigrasi ke nukleus. Homodimer reseptor glukokortikoid (GR) mengikat elemen respons glukokortikoid (GRE) pada promotor gen yang sensitif terhadap steroid, yang dapat mengkodekan protein anti-inflamasi. Beberapa homodimer GR berinteraksi dengan GRE negatif untuk menekan ekspresi gen, terutama yang berkaitan dengan efek samping kortikosteroid. Inti GR juga berinteraksi dengan molekul koaktivator, seperti CREB-binding protein (CBP), yang diaktifkan oleh faktor transkripsi proinflamasi, seperti nuclear factor- κ B (NF- κ B), sehingga menonaktifkan gen-gen inflamasi yang diaktifkan oleh faktor transkripsi tersebut (Vargas JE *et al.*, 2016).



Gambar 15. Penekanan kortikosteroid dari gen inflamasi yang diaktifkan. (Hossny E *et al.*, 2016).

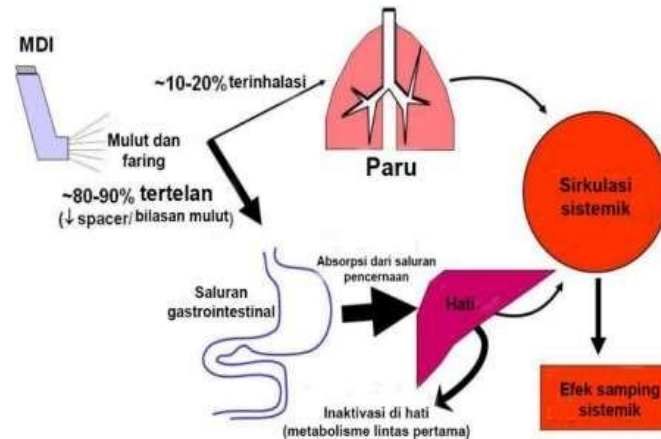
Fungsi utama kortikosteroid adalah menekan aktivitas beberapa gen inflamasi yang telah teraktivasi, yang bertanggung jawab dalam mengkode sitokin, kemokin, molekul adhesi, enzim inflamasi, serta reseptor. Gen inflamasi diaktifkan di saluran napas oleh faktor transkripsi proinflamasi, seperti *nuclear factor-κB* (NF-κB) dan protein aktivasi-1 (AP-1), keduanya diaktifkan di saluran napas penderita asma dan diaktifkan gen inflamasi dengan berinteraksi dengan molekul koaktivator, seperti protein pengikat CREB, yang memiliki aktivitas histon asetiltransferase intrinsik. Sehingga menghasilkan asetilasi inti histon, yang membuka struktur kromatin sehingga transkripsi gen terfasilitasi. Reseptor GR dapat langsung berinteraksi dengan NF-κB dan AP-1 untuk menghambat aktivitas protein transkripsi faktor tersebut, tetapi hal ini tampaknya tidak terjadi pada pasien asma yang diobati dengan kortikosteroid inhalasi (Vargas JE, *et al.* 2016).

Glukokortikoid (GR) teraktivasi kortikosteroid juga berinteraksi dengan molekul koaktivator dan menghambat interaksi NF-κB dengan koaktivator, sehingga mengurangi asetilasi histon. Pengurangan asetilasi histon juga terjadi melalui perekrutan histon deasetilase-2 (HDAC2) ke inflamasi yang diaktifkan kompleks gen oleh GR yang diaktifkan, sehingga menghasilkan penekanan yang efektif dari semua gen inflamasi yang diaktifkan di dalam nukleus (Gambar 15). Mekanisme ini menjelaskan mengapa kortikosteroid sangat efektif dalam mengendalikan peradangan asma, tetapi juga mengapa mereka aman, karena gen aktif lainnya tidak terpengaruh (Reichardt SD, *et al.* 2021).

2.4.2 Farmakokinetik

Farmakokinetik kortikosteroid inhalasi (ICS) penting dalam kaitannya dengan efek sistemik. Fraksi steroid yang dihirup ke paru bekerja secara lokal pada mukosa saluran napas, tetapi dapat diserap dari saluran napas dan permukaan alveolar, sehingga mencapai sirkulasi sistemik. Fraksi ICS yang terdeposit di orofaring ditelan dan diserap dari usus. Fraksi yang diserap dapat dimetabolisme di hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik (metabolisme lintas pertama). Budesonide dan flutikason propionat mengalami metabolisme

lintas pertama yang lebih besar dibandingkan beclometason dipropionate (BDP) dan karena itu lebih kecil kemungkinannya untuk menghasilkan efek sistemik pada dosis inhalasi tinggi (Reichardt SD *et al.*, 2021).



Gambar 16. Farmakokinetik kortikosteroid inhalasi.
(Hossny E *et al.*, 2016).

Penggunaan *spacer* volume besar mengurangi deposisi orofaringeal sehingga mengurangi penyerapan sistemik kortikosteroid, meskipun efek ini minimal pada kortikosteroid dengan metabolisme lintas pertama yang tinggi (Vargas JE *et al.*, 2016). Pembilasan mulut dan tidak menggunakan obat kumur memiliki efek yang sama dan prosedur ini harus digunakan dengan inhaler steroid bubuk kering dosis tinggi, karena ruang pengatur jarak tidak dapat digunakan dengan perangkat ini. Kortikosteroid inhalasi yang ideal dengan indeks terapi optimal harus memiliki bioavailabilitas paru yang tinggi, bioavailabilitas oral yang dapat diabaikan, absorpsi sistemik yang rendah, pembersihan sistemik dan pengikatan protein yang tinggi (Gambar 16) (Reichardt SD, *et al.* 2021).

2.5 Kerangka Teori

Proses Inflamasi pada asma dapat dipicu oleh berbagai faktor seperti alergen, patogen saluran napas, asap, dan polutan, yang menyebabkan kerusakan epitel saluran napas. Sel dendritik mengenali antigen dan memicu respons imun adaptif melalui aktivasi sel T (CD4, Th2) yang menghasilkan

Aktivasi reseptor CysLT1 menyebabkan bronkokonstriksi, edema saluran napas, migrasi eosinofil, dan hipersekresi mukus, yang memperparah gejala asma. Montelukast sebagai obat antagonis reseptor leukotrien (CysLT1) yang bekerja dengan menghambat ikatan leukotrien dengan reseptornya sehingga mencegah bronkokonstriksi dan hipersekresi mukus. Montelukast juga memiliki efek antiinflamasi dengan mengurangi rekrutmen eosinofil, sehingga menurunkan produksi asam hipobromus dan *bromotyrosine* dalam urin (Gambar 17).

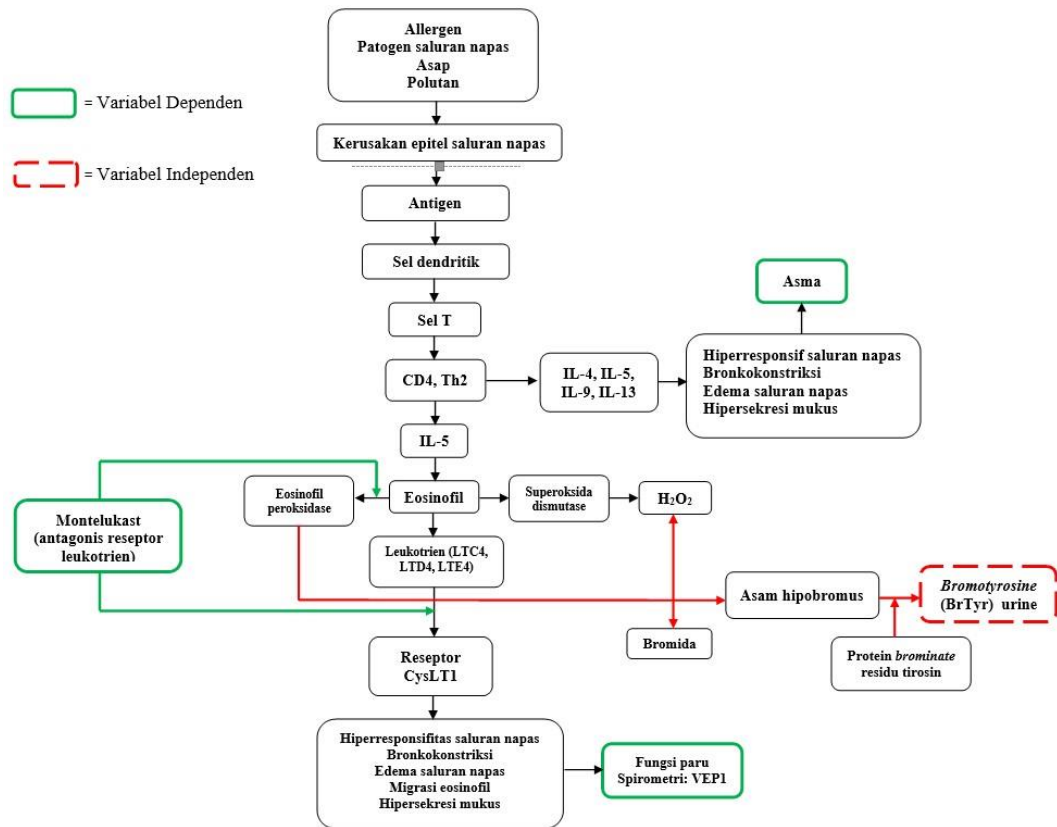
2.6 Kerangka Konsep

Asma dipicu oleh alergen, patogen saluran napas, asap, dan polutan, yang menyebabkan kerusakan epitel saluran napas. Kerusakan epitel memicu respons imun, dimulai dengan aktivasi sel dendritik, yang kemudian mengaktifkan sel T (khususnya CD4, Th2). Paparan terhadap faktor-faktor ini dapat menyebabkan kerusakan epitel saluran napas, yang kemudian mengaktifkan respons imun melalui antigen. Antigen yang masuk ke dalam saluran napas dikenali oleh sel dendritik, yang selanjutnya mengaktifkan sel T (terutama CD4, Th2).

Sel CD4, Th2 yang diaktifkan akan melepaskan sitokin proinflamasi seperti IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13, yang berperan dalam rekrutmen dan aktivasi eosinofil. IL-5 secara khusus berperan dalam meningkatkan jumlah dan aktivitas eosinofil di saluran napas. Eosinofil yang teraktivasi akan melepaskan berbagai mediator inflamasi, termasuk eosinofil peroksidase (EPO) dan leukotrien (LTC₄, LTD₄, LTE₄). Leukotrien berikatan dengan reseptor CysLT1, yang memicu serangkaian respons inflamasi yang menyebabkan hiperresponsivitas saluran napas, bronkokonstriksi, edema saluran napas, dan hipersekresi mukus. Akibatnya, pasien mengalami gejala asma seperti sesak napas, mengi, dan batuk kronik.

Sebagai upaya pengendalian asma, diberikan Montelukast sebagai antagonis reseptor leukotrien. Montelukast bekerja dengan menghambat reseptor CysLT1, sehingga mengurangi efek leukotrien dalam menyebabkan inflamasi dan bronkokonstriksi. Dengan demikian, Montelukast membantu

mengontrol gejala asma dan memperbaiki fungsi paru. Di sisi lain, eosinofil juga berperan dalam menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2) yang kemudian bereaksi dengan bromida (Br^-) melalui aktivitas eosinofil peroksidase (EPO), membentuk asam hipobromus.



Gambar 18. Bagan Kerangka Konsep.

Asam hipobromus ini memiliki kemampuan untuk membrominasi residu tirosin pada protein, menghasilkan *bromotyrosine* (BrTyr). *Bromotyrosine* kemudian diekskresikan melalui urin, sehingga dapat digunakan sebagai biomarker stres oksidatif pada pasien asma. Sebagai parameter klinis, fungsi paru pasien asma dinilai melalui spirometri. Dengan demikian, penelitian ini menyoroti hubungan antara aktivitas eosinofil, kadar *bromotyrosine* dalam urine, efek Montelukast sebagai terapi, serta status fungsi paru pada pasien asma. *Bromotyrosine* dalam urin dapat menjadi indikator inflamasi eosinofilik, yang berguna dalam monitoring efektivitas pengobatan asma dan tingkat keparahan penyakit (Gambar 18). Karena belum ditemukan penelitian secara klinis yang menunjukkan hubungan antara montelukast dan kadar

bromotyrosine urin pada pasien asma. Maka penulis tertarik meneliti lebih lanjut analisis dari berbagai variabel tersebut.

2.7 Hipotesis Penelitian

Pada penelitian ini terdapat 4 hipotesis penelitian. Hipotesis-hipotesis tersebut diuraikan sebagai berikut:

1. H0: Tidak ada perbedaan kadar *bromotyrosine* urin pada pasien asma dan non-asma.
H1: Kadar *bromotyrosine* urin berbeda bermakna antara pasien asma dan non-asma.
2. H0: Tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar *bromotyrosine* urin dengan derajat obstruksi asma.
H1: Terdapat hubungan peningkatan kadar *bromotyrosine* urin dengan derajat nilai obstruksi asma.
3. H0: Tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar *bromotyrosine* urin dengan kadar eosinofil dan neutrofil darah.
H1: Terdapat hubungan peningkatan kadar *bromotyrosine* urin dengan kadar eosinofil dan neutrofil.
4. H0: Tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar *bromotyrosine* urin dengan terapi montelukast, beclometasone/formoterol, dan kombinasi selama 3 bulan pada pasien asma di Klinik Harum Melati Pringsewu.
H1: Kombinasi montelukast dan beclometasone/formoterol lebih efektif dalam menurunkan kadar *bromotyrosine* urin dibandingkan terapi tunggal.

BAB III

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan uji klinis paralel untuk mengetahui pengaruh pemberian montelukast terhadap kadar *bromotyrosine* urin pasien asma.

3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di Klinik Harum Melati, Kabupaten Pringsewu Provinsi Lampung pada bulan Mei 2023 – Desember 2023.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi

1. Populasi Target

Pasien baru asma intermitten, persisten ringan, atau persisten sedang yang berobat jalan di klinik harum melati.

2. Populasi Terjangkau

Pasien asma yang berobat di Klinik Harum Melati Kabupaten Pringsewu Provinsi Lampung.

3.3.2 Sampel

Pasien asma intermitten, persisten ringan, atau persisten sedang yang mendapat terapi montelukast, kortikosteroid inhalasi, sebagai terapi pengontrol asma di Klinik Harum Melati Kabupaten Pringsewu Provinsi Lampung. Pada penelitian ini, sampel dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, dengan satu kelompok kontrol dan 3 kelompok lainnya adalah kelompok

perlakuan. Besar sampel dalam penelitian yang diperlukan untuk penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times P \times Q}{d^2}$$

n : Jumlah subjek penelitian yang dibutuhkan

Z_α : Tingkat kepercayaan yang ditetapkan (95%, Z_α = 1,96).

P : *Success rate* pada penelitian ini kami tetapkan sebesar 91%.

Q : Q=1-P sehingga diperoleh nilai 1-0,91=0,09

D : ketetapan relatif yang diinginkan sebesar 10%

Sehingga banyaknya subjek penelitian dalam setiap kelompok adalah:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,91 \times 0,09}{0,1^2}$$

$$n = 31,46 = 32 \text{ orang sampel}$$

3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *consecutive sampling*, yaitu memilih subjek penelitian yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan, dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

3.3.4 Kriteria Sampel

a. Kelompok kasus:

Sejumlah pasien asma di wilayah klinik Harum Melati Kabupaten pringsewu.

b. Kelompok kontrol:

1. Individu sehat tanpa penyakit asma.
2. Individu sehat tanpa penyakit alergi.
3. Usia $\geq 6 - 65$ tahun.

c. Kriteria inklusi:

1. Pasien asma baru, atau mempunyai riwayat asma terkontrol tanpa mengonsumsi obat.
2. Pasien asma intermitten, persisten ringan atau persisten sedang dengan riwayat spirometri; $VEP1/KVP < 0.75$ atau $VEP1 \text{ post bronchodilator} > 12\%$ dan $> 200 \text{ ml}$.
3. Eosinofil $> 3\%$

d. Kriteria eksklusi:

1. Pasien asma yang rutin mengonsumsi obat montelukast dalam 3 bulan terakhir.
2. Pasien yang sedang mengalami eksaserbasi

3.4 Variabel Penelitian

1. Variabel independen, yaitu pemberian terapi montelukast.
2. Variabel dependen, yaitu kadar *bromotyrosine* urin, gejala eksaserbasi asma, dan fungsi paru.

3.5 Definisi Operasional

Tabel 5. Definisi operasional

No.	Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Hasil ukur	Skala
1.	Asma	Penyakit heterogen akibat inflamasi kronik saluran napas, ditandai dengan riwayat gejala pernapasan mengi, sesak napas, dada terasa berat, dan batuk dengan intensitas yang bervariasi, disertai hambatan aliran udara yang dibuktikan dengan hasil spirometri peningkatan $VEP1 > 12\%$ dan 200 ml .	Kuesioner	Stabil, eksaserbasi	Ordinal
2.	$VEP1/KVP$	Volume ekspirasi paksa detik pertama ($VEP1$) per kapasitas vital paksa (KVP) adalah rasio persentase antara volume udara yang dikeluarkan dalam satu detik pertama melalui ekspirasi paksa setelah inspirasi maksimal dan volume udara	Spirometer	Obstruktif derajat ringan, sedang, berat	Ordinal

		yang dikeluarkan secara paksa dan sekuat-kuatnya setelah inspirasi maksimal.			
3.	Eosinofil	Sejenis granulosit darah yang mengekspresikan butiran sitoplasma yang mengandung protein dasar dan mengikat dengan pewarna asam seperti eosin. Berasal dari sumsum tulang, dan produksinya dirangsang oleh IL-5, IL-3, dan GM-CSF.	<i>Differential count</i> darah	% / μ L	Rasio
4.	<i>Bromotyrosine</i> urin	Hasil metabolit dari urin, terbentuk dari pasca tranlasi residu protein tirosin oleh asam hipobromus yang dihasilkan oleh eosinofil teraktivasi selama proses gangguan pernapasan dari sampel urin sewaktu pada saat datang berobat.	Elisa	ng/ml	Rasio
5.	Montelukast	Obat antagonis reseptor leukotrien yang bekerja dengan menghambat aksi leukotrien D4 (LTD4) pada reseptor <i>cysteinyl leukotriene</i> 1 (CysLT1) di saluran napas.	Pemberian secara oral pada anak usia >6 tahun 5 mg sekali sehari, dan dewasa 10 mg sekali sehari	Diberikan, tidak diberikan	Kategorik
6.	Beclometason/For moterol	kombinasi obat inhalasi yang terdiri dari glukokortikoid inhalasi dan agonis β_2 <i>long-acting</i> yang digunakan sebagai terapi pengendali asma.	Pemberian dengan <i>metered dose inhaler</i> dosis 100/6 mcg.	Diberikan, tidak diberikan	Kategorik

3.6 Pengumpulan Data

Alat pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini berupa rekam medis, hasil uji fungsi paru, hasil pemeriksaan darah eosinofil, hasil pemeriksaan urin (*bromotyrosine*).

3.6.1 Instrumen Penelitian

Instrumen dalam penelitian ini adalah lembar observasi yang terdiri dari variable dependen dan independen.

3.6.2 Teknik Pengumpulan Data

1. Peneliti meminta surat izin penelitian dari Universitas Lampung, selanjutnya mengumpulkan pasien yang berobat ke Klinik Harum Melati Kabupaten Pringsewu untuk meminta persetujuan pasien dan wali mengikuti penelitian.
2. Pasien yang setuju mengikuti penelitian, dilakukan pemeriksaan uji paru, dan pemeriksaan urin sebelum memulai terapi montelukast.
3. Evaluasi terapi montelukast dilakukan setelah 3 bulan. Evaluasi yang dilakukan berupa pemeriksaan gejala klinis, uji fungsi paru, pemeriksaan darah, serta pemeriksaan urin (*bromotyrosine*).

3.7 Metode Pemeriksaan

Metode pemeriksaan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). ELISA *dibromotyrosine* adalah uji kompetitif yang dapat digunakan untuk kuantifikasi 3,5-*dibromotyrosine* dalam urin, plasma, dan matriks sampel lainnya. ELISA menggunakan pelatberlapis *dibromotyrosine* dan biotin terkonjugasi antibodi untuk deteksi dengan rentang pengujian 0,078 - 5 µg/mL, dengan sensitivitas 0,04 g/mL. Sampel urin yang digunakan adalah urin sewaktu pada saat datang berobat ke klinik, dikumpulkan setelah akumulasi 2 jam urin di kandung kemih yang memungkinkan lebih sedikit variasi kadar kreatinin urin, serta mempertimbangkan bioavailabilitas *bromotyrosine* urin selama 24-48 jam. Urin yang dikumpulkan harus disentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm selama 10 menit sebelum digunakan untuk pemeriksaan (Fidan V, 2021).

3.7.1 Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan dalam pemeriksaan *bromotyrosine* meliputi:

1. Pengencer antibodi *dibromotyrosine-blue*
2. Standar *dibromotyrosine*
3. *Dibromotyrosine*: antibodi monoklonal terkonjugasi biotin
4. *Dibromotyrosine*: bovine serum albumin (BSA)
5. Penutup cawan

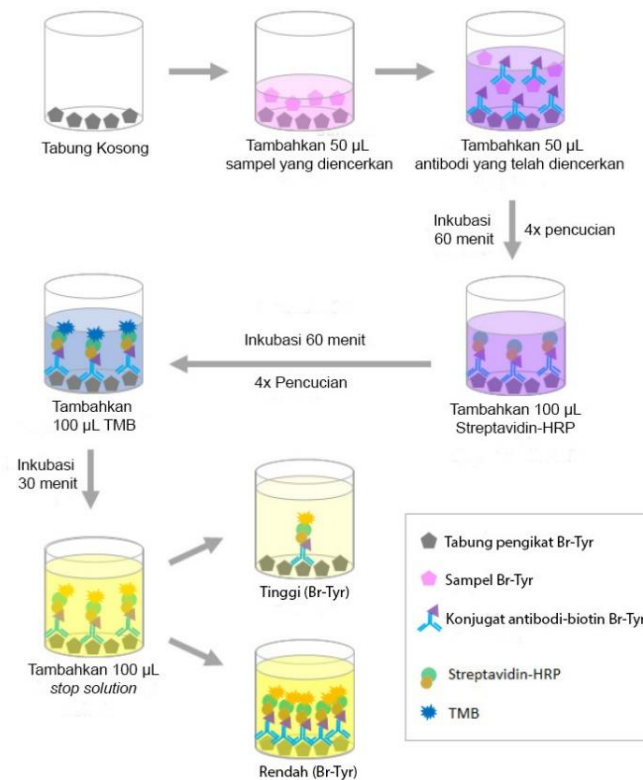
6. Pengencer sampel dan standar merah (50 mL) *Stop Solution*
7. Konsentrat *streptavidin poly* HRP
8. Pengencer *streptavidin poly* HRP
9. Substrat *tetramethylbenzidine* (TMB)
10. Konsentrat *wash buffer*
11. Urin pagi
12. Tabung pemeriksaan
13. Mikro pipet
14. Inkubator
15. Alat sentrifugasi
16. Spektrofotometer

3.7.2 Prosedur pemeriksaan

Langkah-langkah pemeriksaan bromotyrosine sebagai berikut:

1. Siapkan standar kontrol dan sampel di dalam sampel dan pengencer standar.
2. Tambahkan 50 μ L standar dan sampel yang telah disiapkan dalam rangkap tiga ke tabung pemeriksaan yang sesuai.
3. Tambahkan 50 μ L antibodi *dibromotyrosine* biotin yang telah diencerkan ke dalam tabung yang sesuai.
4. Tutup tabung dengan penutup tabung dan inkubasi pada suhu 37 °C selama 1 jam.
5. Cuci sebanyak 4 kali dengan *wash buffer* Tambahkan 100 μ L larutan streptavidin-HRP ke masing-masing tabung pemeriksaan.
6. Tutup tabung kemudian inkubasi pada suhu ruangan selama 30 menit.
7. Cuci sebanyak 4 kali dengan *wash buffer*.
8. Tambahkan 100 μ L substrat *tetramethylbenzidine* (TMB) ke setiap tabung pemeriksaan.
9. Simpan cawan di tempat redup pada suhu kamar (20-25°C) selama 30 menit.
10. Hentikan reaksi dengan menambahkan 100 μ L *stop solution* ke setiap tabung.

11. Ukur absorbansi dengan spektrofotometer pada gelombang 450nm.



Gambar 19. Skema Pemeriksaan *Bromotyrosine* urin.

3.8 Pengolahan Data

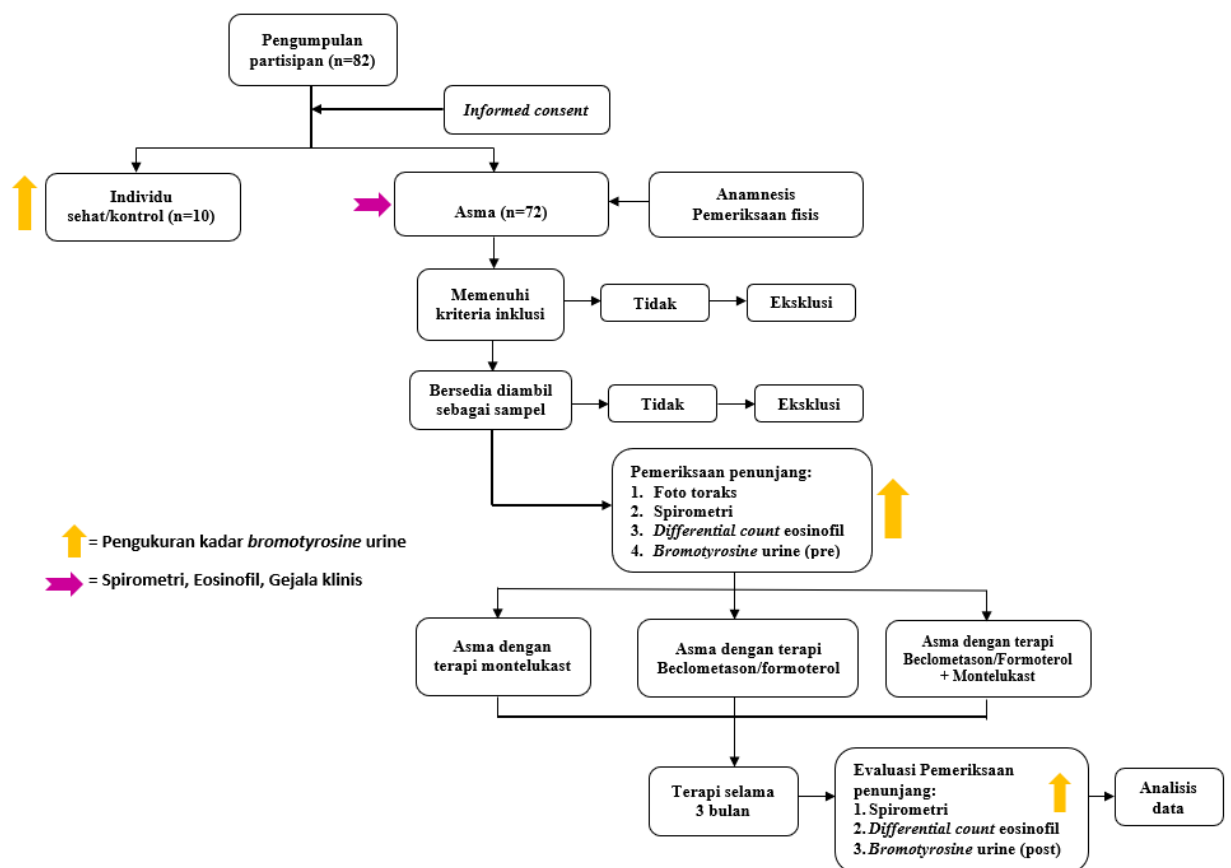
Teknik pengumpulan data dalam penelitian ini dengan menggunakan data dari rekam medik, hasil pemeriksaan spirometri, hasil pemeriksaan dan hasil pemeriksaan urin (*bromotyrosine*).

3.9 Analisis Data

Analisis perbandingan dilakukan terhadap gejala, fungsi paru, dan kadar *bromotyrosine* dari seluruh sampel yang terkumpul. Data yang diperoleh kemudian diolah menggunakan aplikasi *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) 26.0, dilanjutkan dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* (untuk sampel ≤ 50) dan uji homogenitas varians. Jika data terdistribusi normal dan memiliki varians yang homogen ($P > 0,05$), maka dilakukan uji *Paired T-Test* untuk menentukan apakah terdapat setidaknya dua kelompok yang berbeda secara signifikan. Namun, jika data tidak terdistribusi normal, uji non-

3.12 Alur Penelitian

Penelitian ini melibatkan pengumpulan partisipan sebanyak 82 orang yang kemudian diberikan *informed consent* sebelum menjalani proses penelitian. Partisipan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu individu sehat atau kelompok kontrol sebanyak 10 orang dan individu dengan asma sebanyak 72 orang. Setelah dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis pada kelompok asma, hanya mereka yang memenuhi kriteria inklusi yang dapat melanjutkan ke tahap berikutnya. Jika tidak memenuhi kriteria, maka dikeluarkan dari penelitian. Selanjutnya, individu yang memenuhi kriteria diminta untuk bersedia diambil sebagai sampel. Jika mereka tidak bersedia, maka mereka juga dikeluarkan dari penelitian.



Gambar 20. Bagan Alur Penelitian.

Kelompok asma dibagi menjadi tiga kelompok. Ketiga kelompok tersebut dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, foto toraks, spirometri, *differential count*, dan kadar *bromotyrosine* urin sebelum diberikan terapi. Kelompok pertama menerima terapi montelukast saja, kelompok kedua mendapat terapi beclometason/formoterol, dan kelompok ketiga menjalani terapi kombinasi beclometason/Formoterol dan montelukast. Ketiga kelompok menjalani terapi selama tiga bulan, menggunakan obat sesuai dengan protokol yang telah ditetapkan. Setelah periode terapi selesai, dilakukan evaluasi melalui pemeriksaan spirometri, *differential count* eosinofil, serta pengukuran ulang kadar *bromotyrosine* dalam urin untuk menilai perubahan yang terjadi pasca-terapi. Hasil dari seluruh proses ini kemudian dianalisis untuk mendapatkan kesimpulan mengenai hubungan kadar *bromotyrosine* dalam urin dengan ketiga terapi pada pasien asma (gambar 20).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Terdapat perbedaan secara bermakna (154.11 vs 11.87) ng/ml $p=0.000$ antara kadar *bromotyrosine* urin pada pasien asma dan non-asma (kontrol).
2. Terdapat korelasi yang kuat antara peningkatan *bromotyrosine* urin dengan rendahnya nilai VEP1 pada pasien asma dibanding non-asma dengan nilai koefisien -0.397 dan $p = 0.000$.
3. Terdapat korelasi yang kuat antara peningkatan kadar *bromotyrosine* urin dengan kadar eosinofil secara bermakna pada pasien asma dengan koefisien korelasi 0.307 dan nilai $p= 0.005$.
4. Kadar *bromotyrosine* urin pada terapi kombinasi (montelukast dan beclometason/formoterol) menurun secara bermakna ($p = 0.028$) dibandingkan pengobatan tunggal menunjukkan efikasi terapeutik yang lebih baik.

5.2 Saran

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disarankan:

1. Melakukan studi multisenter untuk memastikan hubungan kadar *bromotyrosine* urin dengan fungsi paru.
2. Meneliti efektivitas terapi pada pasien asma yang mengalami eksaserbasi dan dirawat di rumah sakit untuk memahami dinamika biomarker selama fase akut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbafati C. 2020. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 396, 1204–1222.
- Albassam A, Alharbi A, Awaisu A. 2020. Assessing Adherence to Inhaled Corticosteroids Among Adults with Asthma in Kuwait Using the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Patient Prefer Adherence*. 14:963- 970.
- Alex Y. 2022. Lung volumes and capacities | Deranged Physiology [Internet]. Available from: <https://derangedphysiology.com/cicmprimary-exam/required-reading/respiratory-system/Chapter051/lungvolumes-and-capacities>.
- Aron JL, Akbari O. 2017. Regulatory T cells and type 2 innate lymphoid cell-dependent asthma. *Allergy*. 72(8):1148-1155.
- Bakhtiar A, Amran WS. 2016. Faal Paru Statis. *Jurnal Respirasi*. 2(3): 91–8.
- Beasley, R., Bruce, P., Houghton, C. and Hatter, L. 2023. The ICS/Formoterol Reliever Therapy Regimen in Asthma: A Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 11(3), pp. 762-772.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2023.01.002.
- Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, Romero D, Sanz V, López-Carrasco V, *et al*. 2016. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy*. 70(5):540-6.
- Breiteneder, H. *et al*. 2020. ‘Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma’, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75(12), pp. 3039–3068. Available at: <https://doi.org/10.1111/all.14582>.
- Cahaya G, Berawi KN, Mustofa S. 2019. Obesitas Meningkatkan Risiko Obstructive Sleep Apnea pada Laki-laki Dewasa. *Jurnal Majority* 8 (2), 161-166.
- Carr, T.F. and Kraft, M. 2018. ‘Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma’, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology, pp. 414–420. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.029>.
- Chawes BL, Giordano G, Pirillo P, Rago D, Rasmussen MA, Stokholm J, *et al*. 2019. Neonatal Urin Metabolic Profiling and Development of Childhood Asthma. *Metabolites*. 16;9(9):185.
- Choi J, Azmat CE. 2022. Leukotriene Receptor Antagonists. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

- Cooper V, Metcalf L, Versnel J, Upton J, Walker S, Horne R. 2016. Patient-reported side effects, concerns and adherence to corticosteroid treatment for asthma, and comparison with physician estimates of side-effect prevalence: a UK- wide, cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 25:15026.
- D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanziola A, Sanduzzi A, Vatrella A, *et al.* 2016. Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med.* 11:37.
- Dębowski, T. *et al.* 2024. 'Improvement of asthma control in adult patients using extrafine inhaled beclomethasone/formoterol fixed combination as maintenance therapy as well as maintenance and reliever therapy – CONTROL study', *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 84. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2023.102272>.
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. 2019. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front. Pediatr.* 7, 1–15.
- Di Palmo E, Cantarelli E, Catelli A, Ricci G, Gallucci M, Miniaci A, *et al.* 2021. The Predictive Role of Biomarkers and Genetics in Childhood Asthma Exacerbations. *Int J Mol Sci.* 22(9):4651.
- Erzurum SC. 2016. New insights in oxidant biology in asthma', *Annals of the American Thoracic Society*, 13(35), pp. S35–S39. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-385MG>.
- Fidan V, Akin O, Ozcan K. 2021. Urinary Bromotyrosine: Noninvasive Method to Evaluate Inflammation in Patients with Allergic Rhinitis. *Am J Anesth Clin Res.* 7(1): 007-010.
- Fitzpatrick AM. 2016. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 115(5):335-40.
- Global asthma Network (GAN). 2018. The Global Asthma Report 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. 2021. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [cited 2022 Feb 22]. Available from: URL : <http://www.goldcopd.org>.
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, *et al.* 2019. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 200(8):e70-e88.
- Habib, N., Pasha, M.A. and Tang, D.D. 2022. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells* 11(17). doi: 10.3390/cells11172764.
- Haynes JM. 2018. Basic spirometry testing and interpretation for the primary care provider. *Can J Respir Ther.* 54(4):92–8.
- Hoesterey, D. *et al.* 2019. Spirometric indices of early airflow impairment in individuals at risk of developing COPD: Spirometry beyond FEV1/FVC. *Respiratory Medicine* 156, pp. 58–68. doi: 10.1016/j.rmed.2019.08.004.
- Hossny, E., Rosario, N., Lee, B.W., Singh, M., El-Ghoneimy, D., Soh, J.Y. and Le Souef, P. 2016. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: Update. *World Allergy Organization Journal* 9(1). doi: 10.1186/s40413-016-0117-0.
- Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, *et al.* 2020. Airway Remodeling in Asthma. *Front Med (Lausanne).* 21;7:191.

- Howell, I., Howell, A. and Pavord, I.D. 2023. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *Journal of Experimental Medicine* 220(7). doi: 10.1084/jem.20221212.
- Kang, M., Sohn, S.-J. and Shin, M.-H. 2020. Association between Body Mass Index and Prevalence of Asthma in Korean Adults. *Chonnam Medical Journal* 56(1), p. 62. doi: 10.4068/cmj.2020.56.1.62.
- Kementrian kesehatan RI. 2018. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan penelitian dan pengembangan kesehatan.
- Kostakou E, Kaniaris E, Filiou E, Vasileiadis I, Katsaounou P, Tzortzaki E, *et al.* 2019. Acute Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Current Perspectives on Assessment and Management. *J Clin Med.* 8(9):1283.
- Li, W., Wang, Y., Pei, Y. and Xia, Y. 2021. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two montelukast sodium chewable tablets in healthy chinese volunteers under fasted and fed conditions. *Drug Design, Development and Therapy* 15, pp. 1091–1099. doi: 10.2147/DDDT.S298355.
- Lim, C. and Priefer, R. 2022. Pharmacogenomics and Pediatric Asthmatic Medications. *Journal of Respiration* 2(1), pp. 25–43. doi: 10.3390/jor2010003.
- Mani AR, Moreno JC, Visser TJ, Moore KP. 2016. The metabolism and debromination of bromotyrosine in vivo. *Free Radic Biol Med.* 90:243-51.8
- Margelidon-Cozzolino, V., Tsicopoulos, A., Chenivresse, C. and de Nadai, P. 2022. Role of Th17 Cytokines in Airway Remodeling in Asthma and Therapy Perspectives. *Frontiers in Allergy* 3. doi: 10.3389/falgy.2022.806391.
- Mario C. Ponce, Abdulghani Sankari and Sandeep Sharma. 2023. Pulmonary Function Tests. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482339/> [Accessed: 8 March 2025].
- McCarthy KDRA. Pulmonary Function Testing: Spirometry, Lung Volumes Determination, Diffusing Capacity of Lung for Carbon Monoxide [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/303239-overview>"
- Michaeloudes, C. et al. 2022. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Molecular Aspects of Medicine* 85, p. 101026. doi: 10.1016/J.MAM.2021.101026.
- Mustofa S. 2023. Occupational Asthma. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung.* 7(2), 84-88.
- Mustofa S, MA Ramadhan, GT Putri, N Carolia, C Wisnugroho. 2024. Laporan kasus asma eksaserbasi sedang pada pasien asma persisten berat tidak terkontrol dengan obesitas dan anemia. *Jurnal Kedokteran Raflesia* 10 (2), 84-93.
- Mustofa S, Infianto A, Soemarwoto RA, Saputra TT, Dorisman H. 2023. Aktualisasi Manajemen Tatalaksana Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) dan Asma pada Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP) di Kota Metro. *JPM (Jurnal Pengabdian Masyarakat) Ruwa Jurai* 8 (2), 66-70.
- Mustofa S, Patongai FMR. 2023. Bronkitis Akibat Kerja: Patogenesis, Diagnosis, Penatalaksanaan dan Pencegahan. *Jurnal Kesehatan dan Agromedicine* 10 (2), 27-38.

- Mustofa S, Jati PK, Ayu PR, Graharti R, Dorisman H, Soemarwoto RAS. 2025. Sebuah Kasus Jarang: Sindrom Hipoventilasi Obesitas dengan Obstructive Sleep Apnea. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan* 12 (2).
- Mustofa S, Rudyanto DFLD, Sari PW. 2023. Asbestosis, Diagnosis dan Pencegahannya. *Jurnal Agromedicine* 10 (2), 5-13,
- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. 2018. Asthma. *Lancet*. 391(10122):783-800.
- Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. 2021. Biomarkers in different asthma phenotypes. *Genes* (Basel).
- Poty PM, Mustofa S, Kurniawaty E, Soleha TU. 2024. Mekanisme Kerja & Penggunaan Klinis N-Acetylcystein (NAC) Pada Penyakit Paru & Saluran Napas. *Medical Profession Journal of Lampung* 14 (5), 912-918.
- Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J, Noya F, Kim H. 2018. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 14(Suppl 2):50.
- Ramadan, A.A., Gaffin, J.M., Israel, E. and Phipatanakul, W. 2019. Asthma and Corticosteroid Responses in Childhood and Adult Asthma. *Clinics in Chest Medicine* 40(1), pp. 163–177. doi: 10.1016/j.ccm.2018.10.010.
- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, *et al.* 2022. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 205(1):17-35.
- Reichardt, S.D., Amouret, A., Muzzi, C., Vettorazzi, S., Tuckermann, J.P., Lühder, F. and Reichardt, H.M. 2021. The role of glucocorticoids in inflammatory diseases. *Cells* 10(11). doi: 10.3390/cells10112921.
- Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, *et al.* 2017. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 47(2):161-175.
- Ruppel GL, Carlin BW, Hart M, Doherty DE. 2018. Office Spirometry in Primary Care for the Diagnosis and Management of COPD: National Lung Health Education Program Update. *Respir Care* [Internet].
- Russell RJ, Brightling C. 2017. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond)*. 131(14):1723-1735.
- Sabir M, Tan YY, Aris A, Mani AR. 2019. The role of endogenous bromotyrosine in health and disease. *Free Radic Res*. 53(9-10):1019-1034.
- Santus P, Saad M, Damiani G, Patella V, Radovanovic D. 2019. Current and future targeted therapies for severe asthma: Managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers. *Pharmacol Res*. 146:104296.
- Sim YS, Lee JH, Lee WY, Suh DI, Oh YM, Yoon JS, *et al.* 2017. Spirometry and bronchodilator test. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 80(2):105–12.
- Soemarwoto RA, Mustofa S, Rusmini H, Febriani A, Muslimah N. 2019. Relationship between allergic rhinitis and asthma in the elementary school children in Bandar Lampung, Indonesia. *Eur Respir J*. 56(64):670.
- Soemarwoto RA, Baladika DTPB, Mustofa S, Wibowo A, Ekawati D, Yunus F. 2024. Correlation of urinary bromotyrosine levels with mild to moderate asthma outpatients and blood eosinophils after montelukast, beclomethasone-formoterol, and combination therapy. *CHEST* 166 (4), A6445.

- Soemarwoto RAS, S Mustofa. 2019. The effects of active and passive smoking to predicted peak expiratory flow rate and oxygen saturation among indonesian primary school children (aged 10–13 years) in bandar lampung. *Chest* 156 (American College of Chest Physicians), 1100A.
- Susanto AD, Purwitasari M, Antariksa B, Soemarwoto RAS, Mustofa S. 2018. Dampak Polusi Udara terhadap Asma. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung* 2 (2), 162-173.
- Tang M. *et al.* 2024. Utility of eosinophil peroxidase as a biomarker of eosinophilic inflammation in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 154(3), pp. 580-591.e6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.03.023>.
- Tiotiu A. 2018. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res Pract.* 4:10.
- Trivedi M, Denton E. 2019. Asthma in Children and Adults-What Are the Differences and What Can They Tell us About Asthma? *Front Pediatr.* 7:256.
- Valentovic, M. 2017. Montelukast. Reference Module in Biomedical Sciences. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383969903> [Accessed: 24 February 2025].
- Vargas, J.E., Porto, B.N., Puga, R. *et al.* 2016. Identifying a biomarker network for corticosteroid resistance in asthma from bronchoalveolar lavage samples. *Mol Biol Rep* 43, 697–710. <https://doi.org/10.1007/s11033-016-4007-x>
- Wang, Z. *et al.* 2022. Urinary total conjugated 3-bromotyrosine, asthma severity, and exacerbation risk. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 323(5), pp. L548–L557. doi: 10.1152/ajplung.00141.2022.
- Warren MG. 2016. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (6th Edition).
- Wawrzyniak P, Wawrzyniak M, Wanke K, Sokolowska M, Bendelja K, Rückert B, *et al.* 2017. Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 139(1):93-103.
- Wedes SH, *et al.* 2011. Urinary bromotyrosine measures asthma control and predicts asthma exacerbations in children. *J Pediatr.* Aug;159(2):248-55.11
- Wermuth HR, Badri T, Takov V. Montelukast. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan.PMID: 29083616.
- Zein JG, *et al.* 2016. Impact of Age and Sex on Outcomes and Hospital Cost of Acute Asthma in the United States, 2011-2012', *PLoS ONE*, 11(6). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157301>.
- Zuberi FF, *et al.* 2020. Role of montelukast in asthma and allergic rhinitis patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(7), pp. 1517–1522. Available at: <https://doi.org/10.12669/pjms.36.7.2657>.