

Pengaruh Kalsitriol Terhadap $VEP_1\%$ dan Jumlah Eosinofil Darah Pasien Asma

Dyah Nurwidiasih,¹ Suradi,² Yusup Subagio Sutanto²

¹Program Studi Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Abstrak

Latar belakang: Salah satu tujuan jangka panjang tatalaksana asma adalah mencapai kontrol gejala yang baik dan meminimalkan risiko eksaserbasi di masa mendatang. Pendekatan pencapaian kontrol asma dilakukan melalui terapi medikamentosa yaitu pengobatan pengendali (controller), pengobatan pelega (reliever), dan terapi suplementasi yaitu vitamin D. Vitamin D yang digunakan adalah kalsitriol ($1,25[OH]_2D_3$), yaitu bentuk aktif vitamin D. Peran suplementasi vitamin D pada asma melalui beberapa cara, yakni imunomodulator, antiviral dan antimikroba, meningkatkan respons steroid, dan menurunkan atopi. Beberapa penelitian terhadap pengaruh kalsitriol telah dilakukan dengan hasil penelitian yang berbeda. Penelitian ini bertujuan menjelaskan pengaruh pemberian vitamin D terhadap nilai $VEP_1\%$ dan jumlah eosinofil darah pada pasien asma tidak dalam eksaserbasi.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian uji klinis eksperimental dengan rancangan case group pretest-posttest. Sampel penelitian adalah pasien asma yang tidak dalam eksaserbasi di RSUD Dr. Moewardi, Surakarta pada bulan September 2015 sampai besar sampel terpenuhi. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara purposive sampling, sebanyak 32 pasien yang dibagi menjadi 16 pasien sebagai kelompok perlakuan (diberikan kalsitriol) dan 16 pasien sebagai kelompok kontrol (hanya terapi asma).

Hasil: Pemberian kalsitriol meningkatkan nilai $VEP_1\%$ namun tidak berpengaruh signifikan ($78,08 \pm 6,35$ vs $77,80 \pm 5,74$; $p = 0,89$), dan secara signifikan menurunkan jumlah eosinofil darah ($0,26 \pm 0,16$ vs $0,68 \pm 0,54$; $p = 0,003$).

Kesimpulan: pemberian kalsitriol menurunkan jumlah eosinofil darah secara bermakna dan meningkatkan nilai $VEP_1\%$, meski peningkatan tersebut tidak signifikan secara statistik. (*J Respir Indo. 2017; 37: 182-7*)

Kata kunci: Kalsitriol, $VEP_1\%$, eosinofil, asma

Effect of Calcitriol to $FEV_1\%$ and The Amount of Eosinofil Blood of Asma Patients

Abstract

Background: The long term goals of asthma management are to achieve symptom control and minimize the risk of future exacerbations. Achievement of asthma control is done through the the treatment of controller, reliever medication, and supplementation of vitamin D. The form of vitamin D is calcitriol ($1,25 [OH] 2D_3$), the active form of vitamin D. the roles of vitamin D supplementation in asthma is immunomodulators, antiviral and antimicrobial, increasing the steroid response, and reducing atopy. Several studies of the effect of calcitriol have been carried out with varied results. This study was aimed to explain the effect of vitamin D on the value $VEP_1\%$ and the number of blood eosinophils in asthmatics patients who were not in exacerbations.

Methods: This study is a clinical trial with a case experimental group pretest - posttest design. Subjects are asthmatics patients who are not in exacerbations in Dr. Moewardi Hospital, Surakarta in September 2015 until the sample size is met. Sampling was done by purposive sampling, a total of 32 patients were divided as 16 patients in treatment group (given calcitriol) and 16 patients as a control group (only asthma therapy).

Results: Treatment of calcitriol increased the value $VEP_1\%$, although it was not statistically significant (6.35 vs 5.74 ; $p = 0.89$), and significantly reduced the number of blood eosinophils ($0,26$ vs 0.68 ; $p = 0.003$).

Conclusion: Calcitriol treatment significantly reduced the blood eosinophil count and increased the value $VEP_1\%$, although it was not statistically significant. (*J Respir Indo. 2017; 37: 182-7*)

Keywords: Calcitriol, $VEP_1\%$, eosinophils, asthma

Korespondensi: Dyah Nurwidiasih

Email: dz.pulmo@gmail.com; **Hp:** 081372202098

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit heterogen, ditandai dengan inflamasi saluran napas kronik. Asma ditandai dengan riwayat gejala pernapasan seperti mengi, sesak napas, rasa sesak di dada, dan batuk yang bervariasi waktu serta intensitasnya, bersamaan dengan variasi hambatan aliran udara ekspirasi. Pola gejala ini penting karena gejala pernapasan dapat terjadi pada kondisi akut ataupun kronis selain asma.¹ Prevalensi kematian karena asma di Indonesia menurut *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2010 sebanyak 23.895 ribu kematian. Data *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Amerika Serikat menunjukkan prevalens asma meningkat dari 7,3% pada tahun 2001 menjadi 8,4% tahun 2010.²

Patofisiologi asma terjadi karena keterlibatan beragam sel inflamasi seperti sel mast, makrofag/monosit, eosinofil, *T helper* tipe 2 (Th2), sel dendritik, basofil, netrofil, dan trombosit.^{3,4} Aktivasi regulasi, diferensiasi, dan ketahanan hidup eosinofil merupakan salah satu peran pokok interleukin-5 (IL-5). Interleukin-5 menyebabkan peningkatan eosinofil yang bertanggungjawab terhadap terjadinya hiperresponsif pada asma.⁵ Parameter dan metode untuk menilai faal paru banyak ragamnya, tetapi yang telah diterima secara luas dan mudah untuk dilakukan adalah spirometri. Spirometri digunakan untuk mengetahui pengukuran VEP₁%, kapasitas vital (KV), dan kapasitas vital paksa (KVP).⁸ Pendekatan pencapaian kontrol asma dilakukan antara lain melalui terapi medikamentosa yaitu pengobatan pengendali (*controller*), pengobatan pelega (*reliever*), dan terapi suplementasi yaitu vitamin D.¹ Kalsitriol adalah bentuk metabolit aktif vitamin D dengan nama kimia *1 α -25-dihydroxyvitaminD* [1,25(OH)₂D]. Kalsitriol yang sudah disintesis kemudian masuk ke dalam aliran darah dan dibutuhkan pada sejumlah besar fungsi fisiologis. Penelitian Searing dkk⁶ dan Sutherland dkk⁷ menunjukkan kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan gangguan fungsi paru dan meningkatnya dosis steroid yang digunakan.^{6,7} Mencermati kajian tersebut, maka peran vitamin D pada asma sering menjadi sorotan penting. Tujuan

penelitian ini yaitu menjelaskan pengaruh pemberian vitamin D terhadap volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁%) dan jumlah eosinofil darah pada pasien asma tidak dalam eksaserbasi.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian uji klinis eksperimental dengan rancangan *case group pretest-posttest*, untuk menilai adakah pengaruh nilai VEP₁% dan jumlah eosinofil darah setelah pemberian kalsitriol. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Moewardi, Surakarta mulai tanggal 25 September sampai 31 Oktober 2015 sampai besar sampel terpenuhi yakni 32 pasien asma yang diambil dengan cara *purposive sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien berusia ≥ 18 tahun, terdiagnosis sebagai asma tidak dalam eksaserbasi. Kriteria eksklusi adalah keadaan seperti asma disertai infeksi pernapasan akut maupun infeksi napas kronik, riwayat penyakit paru kronik selain asma, perokok, asma dengan penyakit jantung dan hipertensi, hamil atau menyusui, asma dengan penyakit metabolik, klinis gangguan gastrointestinalis, serta klinis gangguan akibat hiperkalsemia. Pasien dapat dihentikan dari penelitian apabila mengalami eksaserbasi, tidak terlacak lagi saat *follow up* maupun mengundurkan diri, serta muncul efek samping terhadap kalsitriol selama penelitian berlangsung.

Etika penelitian mendapat persetujuan Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penegakkan diagnosis asma dengan identifikasi pola karakteristik gejala pernapasan (mengi, sesak napas, rasa berat di dada atau batuk, dan variasi hambatan aliran udara ekspirasi saat terjadinya eksaserbasi).¹ Parameter dan metode untuk menilai faal paru dengan spirometri. Pada asma peningkatan nilai VEP₁ $\geq 12\%$ dan ≥ 200 ml setelah uji bronkodilator.⁸

Data awal diperoleh melalui anamnesa. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diberikan edukasi, dicatat identitas, dan dilakukan *inform consent* tentang penelitian. Subjek kemudian melakukan uji faal paru dengan spirometri, diambil darah vena untuk pemeriksaan eosinofil darah (3 mL). Pemeriksaan jumlah

eosinofil darah dilakukan di laboratorium klinik Prodia, dengan alat *haematology analyzer* ADVIA 2120 dan dilakukan pembacaan hasil.

HASIL

Besar sampel penelitian sebanyak 32 pasien asma, dibagi menjadi dua kelompok yaitu 16 orang kelompok perlakuan (diberi kalsitriol dosis 2 x 0,25 µg/ hari) dan 16 orang kelompok kontrol. Dilakukan pengukuran VEP₁% dan jumlah eosinofil darah sebelum dan sesudah perlakuan. Lama perlakuan adalah 14 hari dan dievaluasi efek samping obat melalui telepon.

Beberapa karakteristik dari sampel diamati jenis kelamin, umur, indeks massa tubuh (IMT), pendidikan, dan pekerjaan. Karakteristik dari sampel diukur dan dibandingkan antara kedua kelompok. Karakteristik berskala kategorik (jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan) dideskripsikan dengan angka frekuensi dan prosentase, selanjutnya dibandingkan kedua kelompok. Karakteristik berskala numerik (umur, IMT) dideskripsikan dengan rerata (mean) dan standar deviasi, selanjutnya dibandingkan antara kedua kelompok. Nilai signifikan adalah bila $p < 0,05$. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Kel. Perlakuan (n = 16)	Kel. Kontrol (n = 16)	p
Jenis Kelamin			
Laki-laki	4 (25,0)	8 (50,0)	0,144
Perempuan	12 (75,0)	8 (50,0)	
Umur (tahun)	48,00 ± 13,20	44,88 ± 17,82	0,577
IMT (kg/m ²)	25,81 ± 4,34	24,38 ± 3,98	0,341
Pendidikan			
SD	3 (18,8)	1 (6,2)	0,821
SMP	2 (12,5)	2 (12,5)	
SMA	3 (18,8)	6 (37,5)	
Diploma	3 (18,8)	2 (12,5)	
S1	4 (25,0)	4 (25,0)	
S2	1 (6,2)	1 (6,2)	
Pekerjaan			
Ibu Rumah Tangga	8 (50,0)	3 (18,8)	0,077
Swasta	2 (12,5)	2 (12,5)	
PNS	3 (18,8)	3 (18,8)	
Pensiunan	1 (6,2)	5 (31,2)	
Mahasiswa	0 (0,0)	3 (18,8)	
Lain-lain	2 (12,5)	0 (0,0)	

Rata-rata nilai VEP₁% kelompok perlakuan sedikit lebih tinggi dibanding kelompok kontrol dengan nilai $p = 0,750$. Rata-rata jumlah eosinofil darah kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol dengan nilai $p = 0,651$. Perbandingan nilai VEP₁% dan jumlah eosinofil darah sebelum perlakuan antara kedua kelompok dilihat pada Tabel 2.

Rata-rata nilai VEP₁% kelompok perlakuan, dibandingkan sebelum perlakuan terjadi peningkatan dengan nilai $p = 0,877$. Rata-rata jumlah eosinofil darah kelompok perlakuan, dibandingkan sebelum perlakuan terjadi penurunan dengan nilai $p = 0,049$. Perubahan nilai VEP₁% dan jumlah eosinofil darah kelompok perlakuan dilihat pada Tabel 3. Rata-rata nilai VEP₁% kelompok perlakuan, dibandingkan sebelum perlakuan terjadi peningkatan dengan nilai $p = 0,877$. Rata-rata jumlah eosinofil darah kelompok perlakuan, dibandingkan sebelum perlakuan terjadi penurunan dengan nilai $p = 0,049$. Perubahan nilai VEP₁% dan jumlah eosinofil darah kelompok perlakuan dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Perbandingan nilai VEP₁% dan jumlah eosinofil darah sebelum (pre) perlakuan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol

Variabel	VEP ₁ %	Eosinofil
Kel.Perlakuan	77,53 ± 5,33	77,53 ± 5,33
Kel.Kontrol	77,01 ± 3,82	0,47 ± 0,46
p	0,750	0,651

VEP₁ = Volume ekspirasi paksa detik pertama

Tabel 3. Perubahan kadar VEP₁% dan jumlah eosinofil darah kelompok perlakuan

Variabel	VEP ₁ %	Eosinofil
Pre	77,53 ± 5,33	0,31 ± 0,21
Post	78,08 ± 6,35	0,26 ± 0,16
Post-Pre	0,54 ± 4,45	-0,05 ± 0,10
p	0,877	0,049

VEP₁ = Volume ekspirasi paksa detik pertama

Rata-rata nilai VEP₁% kelompok kontrol, dibandingkan sebelum perlakuan terjadi peningkatan, dengan nilai $p = 0,339$. Rata-rata jumlah eosinofil darah kelompok kontrol, dibandingkan sebelum perlakuan terjadi peningkatan, dengan nilai $p = 0,000$. Perubahan nilai VEP₁% dan jumlah eosinofil darah kelompok perlakuan dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Perubahan nilai VEP₁% dan jumlah eosinofil darah pada kelompok kontrol

Variabel	VEP ₁ %	Eosinofil
Pre	77,01 ± 3,82	0,47 ± 0,46
Post	77,80 ± 5,74	0,68 ± 0,54
Post-Pre	0,79 ± 3,21	0,22 ± 0,21
p	0,339	0,000

Rata-rata nilai VEP₁% kelompok perlakuan sedikit lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol dengan nilai p = 0,898. Rata-rata jumlah eosinofil darah kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan pada kelompok kontrol dengan nilai p = 0,003. Perbandingan nilai VEP₁% dan jumlah eosinofil darah sesudah (post) perlakuan antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Perbandingan nilai VEP₁% dan jumlah eosinofil darah sesudah (post) perlakuan antara kedua kelompok

Variabel	VEP ₁ %	Eosinofil
Kel.Perlakuan	78,08 ± 6,35	0,26 ± 0,16
Kel.Kontrol	77,80 ± 5,74	0,68 ± 0,54
p	0,898	0,003

PEMBAHASAN

Asma merupakan penyakit heterogen, ditandai dengan inflamasi saluran napas kronik. Serangan asma dapat disebabkan oleh sejumlah faktor antara lain alergen, virus, iritan, yang dapat menginduksi respons inflamasi.⁸ Patologi asma dengan ditemukan sel-sel inflamasi, yaitu limfosit T teraktivasi beserta sekresi dan aktivasi eosinofil.³ Eosinofil merupakan sel fagosit polimorfonuklear (PMN) dengan fungsi utama meningkatkan respons inflamasi.^{4,9}

Pasien dengan kekurangan vitamin D akan terjadi penurunan aktifitas kemotaktik dan fagositik makrofag, dan dapat diperbaiki dengan suplementasi vitamin D.¹⁰ Ketentuan Lembaga Komite Kesehatan tahun 2011, dosis vitamin D pada anak >1 tahun paling sedikit 600 IU/hari dengan dosis maksimum 2500 IU untuk umur 1-3 tahun, dosis 3000 IU untuk umur 4-8 tahun, dan dosis 4000 IU untuk 9 tahun-dewasa. Penelitian Holick dkk¹¹ menyimpulkan anak

muda dan dewasa membutuhkan paling sedikit 2000 IU vitamin D/hari. Vitamin D meningkatkan perlindungan pada lapisan epitel melalui stimulasi *junction gen* yang akan menimbulkan pertahanan alami. Vitamin D juga memodulasi sistem kekebalan adaptif melalui efek langsung aktivasi sel T pada fenotipnya dan fungsi antigen yang mempresentasikan sel. Defisiensi vitamin D dapat melemahkan pertahanan paru dalam melawan infeksi pernapasan dan berkontribusi terhadap terjadinya eksaserbasi asma. Penelitian ini bertujuan menjelaskan pengaruh pemberian vitamin D selama 14 hari terhadap nilai VEP₁ dan jumlah eosinofil darah pada pasien asma tidak dalam eksaserbasi. Pemberian vitamin D diharapkan dapat membantu meningkatkan kontrol asma.¹¹

Rata-rata nilai VEP₁% kelompok perlakuan sedikit lebih tinggi dibanding kelompok kontrol dengan nilai p = 0,750. Penelitian tentang nilai VEP₁% pada pasien asma diantaranya oleh Bousquet dkk¹² dan Walker dkk¹³ menghubungkan jumlah aktivasi sel T dan jumlah eosinofil dengan ketidaknormalan nilai VEP₁ dan reaktivitas saluran napas dengan klinis derajat keparahan asma. Pada pasien asma meskipun derajat ringan dapat dijumpai abnormalitas epithelium dan aktivasi eosinofil yang berhubungan dengan derajat keparahan asma dan dapat dievaluasi dari nilai VEP₁%.^{12,13} Penelitian lainnya oleh Black dkk¹⁴ menyatakan defisiensi vitamin D berhubungan dengan peningkatan hiperresponsivitas saluran napas, penurunan fungsi paru, buruknya kontrol asma, dan kemungkinan resistensi steroid.¹⁴

Karakteristik asma ditandai dengan adanya peningkatan jumlah dan aktivasi eosinofil dan sel T limfosit. Pada studi klinis didapatkan jumlah eosinofil sputum berhubungan dengan terjadinya eksaserbasi asma.¹⁵ Rata-rata jumlah eosinofil darah kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan pada kelompok kontrol dengan nilai p = 0,003. Hasil ini sesuai penelitian Ethier dkk¹⁶, yaitu kalsitriol memegang peran sebagai anti inflamasi melalui penurunan pelepasan protein granula sitotoksik eosinofil kedalam

jaringan saluran napas selama terjadinya respons inflamasi alergi, sehingga mengurangi peradangan mukosa dan kerusakan jaringan. Secara umum waktu bertahan hidup eosinofil dalam peredaran darah adalah jangka pendek yakni berkisar 8 sampai 12 jam. Setelah mencapai jaringan maka waktu bertahan hidup eosinofil akan meningkat sesuai jaringan dengan waktu antara 2 sampai 5 hari.¹⁶

Penelitian Majak dkk¹⁷ dengan pemberian vitamin D selama 6 bulan sebagai terapi tambahan menurunkan kejadian eksaserbasi asma dan menurunkan angka kematian pasien asma. Penelitian Freishtat dkk¹⁸, mendapatkan hasil defisiensi vitamin D berhubungan dengan terjadinya asma. Penelitian Devereux dkk¹⁹ mendapatkan hasil yang berbeda dengan penelitian lain yaitu tidak ada hubungan signifikan antara tingkat vitamin D dengan kejadian asma.¹⁷⁻¹⁹

KESIMPULAN

Pemberian kalsitriol terbukti dapat menurunkan jumlah eosinofil darah dan terdapat kecenderungan peningkatan VEP₁%, meski peningkatan tersebut tidak signifikan secara statistik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Cape Town: Global Initiative for Asthma Executive Committee University of Cape Town Lung Institute; 2014.p.1-79.
2. American Lung Association. Trends in asthma morbidity and mortality. Epidemiology and statistic unit: Research and Health Education Division; 2012.p.1-26.
3. Jeffery PK. Pathology of asthma. British Medical Bulletin. 1992;43:23-39.
4. Lugogo N, Que LG, Fertel D, Kraft M. Asthma. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, dan Nadel JA, editors. Textbook of respiratory medicine. 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2010.p.883-918.
5. Mahajan S, Mehta AA. Role of cytokines in pathophysiology of asthma. Iran J PharmacolTherapeutics. 2006;5:1-14.
6. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:995-1000.
7. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:699-704.
8. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2006.p.1-79.
9. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. Eur Respir Monograph. 2003;23:84-113.
10. Ives K, Green RJ. Vitamin D and asthma. Curr Allergy Clin Immunol. 2011;24:176-80.
11. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. Allergy. 2011;139:1-8.
12. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I. Eosinophilic inflammation in asthma. New England J Med. 1990;323:1033-39.
13. Walker C, Kaegi MK, Braun P, Blaser K. Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. J Allergy Clin Immunol. 1991;88:935-42.
14. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. Chest. 2005;128:3792-98.
15. Nowak RM, Tokarski. Asthma. In: Rosen P, Barkin RM, editors. Rosen's emergency medicine. 7 th edition. Philadelphia: Elsevier Inc. 2010.p.941-55.
16. Ethier C, Wu Y, Lacy P, Cameron L, Davoine F. Allergy. Calcitriol reduces eosinophil cytotoxicity and release of cytotoxic granules in vitro. Asthma Clin Immunol. 2014;10:A3.

17. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1294-6.
18. Freishtat RJ, Sabah FI. The mechanism of action of vitamin d in the asthmatic lung. *J Investig Med.* 2011;59:1200–02.
19. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1109-17.