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

**Dimas Trend Pinaka Baladika^{1,2*}, Retno Ariza SoeprihatiniSoemarwoto^{1,2},
Syazili Mustofa¹, Faisal Yunus³, Diyan Ekawati⁴, Adityo Wibowo⁵**

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Rumah Sakit Umum Daerah
Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

³Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia, Jakarta

⁴Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Rumah Sakit Umum Daerah
Batin Mangunang Kabupaten Tanggamus, Lampung

⁵Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran
Universitas Juntendo, Jepang

*)Email Korespondensi : dimmstrend@gmail.com

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. Urinary bromotyrosine is emerging as a promising biomarker for asthma because of its stability and the ease of non-invasive urine sampling. In asthma treatment, leukotriene receptor antagonists (LTRA) like montelukast are commonly considered as alternative first-line options after inhaled corticosteroids. This study investigates the relationship between urinary bromotyrosine levels and treatment using montelukast, beclometasone/formoterol, or a combination of both over a period of three months. A total of 82 participants aged 6–65 years were enrolled from Harum Melati Clinic, Pringsewu, between May and December 2023. Before and after the treatment period, subjects underwent spirometry, urine tests, and blood differential counts. Participants were categorized based on asthma severity: mild ($n = 66$), moderate-severe ($n = 6$), and a control group with no asthma ($n = 10$). Only 28 patients completed the full three-month evaluation and were distributed into treatment groups: montelukast ($n = 14$), beclometasone/formoterol ($n = 5$), and combination therapy ($n = 9$). Asthma patients showed significantly higher urinary bromotyrosine levels compared to controls (154.11 ng/ml vs. 11.87 ng/ml, $p = 0.000$). No significant reductions were observed in the montelukast or beclometasone/formoterol groups. However, combination therapy led to a significant decrease (39.63 ng/ml to 11.13 ng/ml, 95% CI 3.90–42.43, $p = 0.028$). These results suggest that urinary bromotyrosine is elevated in asthma and may be reduced effectively with combination therapy, underscoring its potential role in monitoring treatment response.

Keywords : Asthma, Urinary Bromotyrosine, Montelukast.

Abstrak: Hubungan Kadar *Bromotyrosine* Urin Dengan Terapi Montelukast, Beclometason/Formoterol, dan Kombinasi Selama 3 Bulan Pada Pasien Asma Di Klinik Harum Melati Pringsewu. *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. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar *bromotyrosine* urin dengan terapi montelukast selama 3 bulan. 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). 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). 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

PENDAHULUAN

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 (Abbatati *et al.*, 2020).

Di Indonesia, prevalens asma sebesar 2,4% dengan proporsi kekambuhan sebesar 57,5% pada tahun 2018 (Risesdas, 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 satunya 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).

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).

METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan uji klinis paralel menggunakan pendekatan *cohort prospective*, yang bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian

montelukast, beclometasone/formoterol, dan kombinasi keduanya terhadap kadar *bromotyrosine* dalam urin pasien asma. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling*, yaitu dengan memilih subjek yang datang ke tempat penelitian dan memenuhi kriteria inklusi hingga jumlah sampel yang ditargetkan tercapai.

Penelitian ini melibatkan 82 partisipan, yang terdiri dari 72 pasien asma dan 10 individu sehat sebagai kelompok kontrol. Pasien asma kemudian dibagi menjadi tiga kelompok berdasarkan terapi yang diberikan yaitu montelukast, beclometasone/formoterol, dan kombinasi keduanya. Seluruh partisipan menjalani anamnesis, pemeriksaan fisis, foto toraks, spirometri, hitung jenis leukosit (*differential count*), serta pemeriksaan kadar *bromotyrosine* urin, baik sebelum maupun setelah periode terapi selama 3 bulan.

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik deskriptif dan analitik. Uji komparatif seperti *paired t-test* atau *Wilcoxon test* digunakan untuk menilai perubahan kadar *bromotyrosine* sebelum dan sesudah terapi dalam masing-masing kelompok. Sementara itu, perbandingan antara kelompok menggunakan uji ANOVA atau Kruskal-Wallis, tergantung pada distribusi data. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Hasil analisis ini digunakan untuk menarik kesimpulan mengenai efektivitas masing-masing terapi terhadap penurunan kadar *bromotyrosine* urin. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik RSUD Abdul Moeloek dengan nomor: 015/KEPK-RSUDAM/I/2023.

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan di klinik Harum Melati Pringsewu dan laboratorium Politeknik Kesehatan (Poltekkes) Tanjung Karang Bandar Lampung. Penelitian dimulai dari bulan Mei 2023 hingga Desember 2023. Penelitian ini melibatkan 82 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dengan distribusi yang terdiri dari kelompok kontrol sebanyak 10 orang

dan kelompok kasus sebanyak 72 orang. Kelompok kasus tersebut kemudian dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan, yaitu kelompok montelukast (n=31), kelompok beclometason/formoterol (n=15), dan kelompok kombinasi keduanya (n=28). Pasien yang kembali untuk pemeriksaan ulang setelah tiga bulan terapi adalah 28 pasien, terdiri atas 14 pasien pada kelompok montelukast, 5 pasien pada kelompok beclometason/formoterol, dan 9 pasien pada kelompok kombinasi.

Pada tabel 1. rerata usia pasien dengan asma adalah 39.67 tahun dengan deviasi standar 18.10 tahun menunjukkan variasi usia yang lebar (6-69 tahun). Untuk kelompok non-asma, rata-rata usia adalah 35.20 tahun dengan variasi yang lebih sempit (31-44 tahun), yang mengindikasikan bahwa kelompok kontrol lebih homogen dalam

hal usia. Mayoritas penderita asma adalah perempuan sebanyak 48 orang (66,7%), sementara di kelompok non-asma mayoritas adalah laki-laki sebanyak 7 orang (70%).

Distribusi tingkat pendidikan menunjukkan bahwa mayoritas penderita asma memiliki tingkat pendidikan SMA/SMK (38,9%). Sementara itu, semua responden non-asma memiliki tingkat pendidikan D3. Rerata indeks masa tubuh (IMT) pasien asma dalam kategori normal ($22.05 \pm 4,80 \text{ kg/m}^2$), demikian pula pada kelompok non-asma ($21.89 \pm 2.34 \text{ kg/m}^2$). Sebagian besar responden dalam kelompok asma tidak mengetahui pemicu alergi mereka (63,9%), sementara yang lainnya melaporkan memiliki alergi terhadap cuaca (11,1%), debu (12,5%), dan asap (12,5%).

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Responden

Variabel	Kelompok		p
	Asma (n=72)	Non-asma (n=10)	
Usia (tahun)			
• Mean \pm SD	39.67 \pm 18.10	35.20 \pm 4.185	0.324
• Median (Min-Max)	41.0 (6 - 69)	33.50 (31-44)	
Jenis Kelamin			
• Laki-laki	24 (33.3%)	7 (70.0%)	0.025
• Perempuan	48 (66.7%)	3 (30.0%)	
Pendidikan			
SD	17 (23.6%)	0	
SMP	8 (11.1%)	0	
SMA/SMK	28 (38.9%)	0	0.000
D3	4 (5.6%)	10 (100%)	
S1	15 (20.8%)	0	
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)			
• Mean \pm SD	22.05 \pm 4.80	21.89 \pm 2.34	0.346
• Median (Min-Max)	22.65 (10.10-35.40)	22.7 (18.60-24.50)	
Alergi			
Cuaca	8 (11.1%)	0	
Debu	9 (12.5%)	0	0.152
Asap	9 (12.5%)	0	
Tidak diketahui	46 (63.9%)	10 (100%)	
Indeks Brinkman			
Ringan	7 (9.7%)	0	
Sedang	0	0	0.303
Berat	0	0	
Tidak merokok	65 (90.3%)	10 (100%)	

Tabel 2. Hasil Uji Beda Hasil Pengukuran Kadar Br-Tyr Sebelum Dan Setelah Terapi

Variabel	Pre-terapi	Post-terapi	<i>p</i>
Kadar Br-Tyr (ng/ml) kelompok montelukast			
Mean ± SD	104.24 ± 41.39	40.79 ± 13.05	0.433
Median (Min-Max)	30.55 (1.88- 432.80)	18.6 (2.70- 164.00)	
Kadar Br-Tyr (ng/ml) kelompok beclometason/ formoterol			
Mean ± SD	136.25 ± 75.66	33.20 ± 24.73	0.345
Median (Min-Max)	72.35 (0.30 - 400)	10.10 (0.10-131.10)	
Kadar Br-Tyr (ng/ml) Kelompok kombinasi			
Mean ± SD	39.63 ± 34.10	11.13 ± 4.51	
Median (Min-Max)	28.2 (1.84 - 123.40)	5.7 (0.19 - 40.10)	0.028

Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa setelah dilakukan terapi selama 3 bulan dan dilakukan uji korelasi, rerata kadar *bromotyrosine* urin sebelum dan setelah montelukast (104.24 vs 40.79 ng/ml) dengan hasil uji beda didapatkan $p = 0.433$ ($p > 0.05$ menunjukkan tidak bermakna) begitu juga kelompok uji beclometason-formoterol didapatkan rerata nilai kadar *bromotyrosine* urin (136.25 vs 33.20 ng/ml) dengan nilai $p = 0.345$, sedangkan kelompok kombinasi didapatkan nilai rerata *bromotyrosine* urin (39.63 vs 11.13 ng/ml) dengan nilai $p = 0.028$ ($p < 0.05$) menunjukkan penurunan kadar *bromotyrosine* urin secara bermakna setelah diterapi kombinasi beclometason-formoterol dan montelukast.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian profil demografi pada kelompok asma memiliki pasien yang didominasi usia dewasa muda (rerata usia 39.67 tahun) dan mayoritas berjenis kelamin perempuan. Dominasi pasien perempuan pada kelompok asma konsisten dengan penelitian yang dilakukan oleh Zein dkk. pada tahun 2016 yang melaporkan prevalensi asma lebih tinggi pada perempuan dewasa dibandingkan laki-laki, khususnya setelah masa pubertas. Faktor ini kemungkinan berhubungan dengan perbedaan hormonal yang memengaruhi inflamasi saluran napas (Zein *et al.*, 2016).

Kelompok asma memiliki IMT yang lebih tinggi ($22.05 \pm 4,80$ kg/m²) dibandingkan kelompok kontrol. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan hubungan erat antara peningkatan berat badan dan inflamasi sistemik pada asma (Kang M *et al.*, 2020). Sebagian besar pasien dengan pendidikan SMA/SMK mendominasi kelompok asma (38.9%) dan SD (23.6%). Pengetahuan yang lebih baik tentang asma dan akses terhadap fasilitas kesehatan dapat memengaruhi pemilihan terapi. Studi menunjukkan bahwa tingkat pendidikan berkontribusi terhadap kepatuhan pasien dalam penggunaan inhaler dan pengendalian gejala asma (Beasley *et al.*, 2023).

Sebagian besar kelompok asma tidak mengetahui pemicu alergi mereka (63.9%), sedangkan yang lainnya melaporkan memiliki alergi terhadap cuaca (11,1%), debu (12,5%), dan asap (12,5%). Literatur menunjukkan bahwa montelukast efektif untuk pasien asma dengan sensitivitas alergen spesifik, seperti debu, karena efek anti-leukotriennya yang baik (Valentovic M, 2017). Sementara itu, kombinasi beclometason/formoterol lebih direkomendasikan untuk pasien dengan pajanan asap rokok karena ukuran partikel yang lebih kecil dan halus serta efek anti inflamasi yang lebih luas (Beasley *et al.*, 2023).

Sebagian besar pasien dalam penelitian ini adalah bukan perokok (90.3%) dan perokok ringan sebanyak 9.7%. Studi menunjukkan bahwa pajanan asap rokok dapat mengurangi efektivitas kortikosteroid inhalasi namun disisi lain montelukast dapat memberikan keuntungan pada perokok. Merokok dapat meningkatkan eliminasi kortikosteroid inhalasi karena peningkatan permeabilitas mukosa saluran napas, penurunan aktivitas histon deasetilase akibat stres oksidatif, dan pengurangan penyerapan obat di jaringan yang mengalami inflamasi, serta dapat merangsang produksi leukotrien sisteinil yang berpotensi memperburuk kondisi asma. Oleh karena itu, pasien asma yang merokok mungkin mendapatkan manfaat dari pengobatan dengan antagonis leukotrien terutama jika respons mereka terhadap kortikosteroid berkurang (Hossny E *et al.*, 2016).

Hasil menunjukkan terdapat penurunan kadar *bromotyrosine* urin setelah diberikan terapi montelukast namun pada uji analisis tidak didapatkan korelasi bermakna $p = 0.433$. Uji korelasi antara kadar *bromotyrosine* urin dan fungsi paru VEP1 diperoleh nilai $p = 0.000$ dengan koefisien korelasi -0.397 menunjukkan korelasi signifikan. Hasil ini sejalan oleh kondisi pasien yang datang dalam kondisi akut, serta peningkatan *bromotyrosine* urin sebagai biomarker stres oksidatif lebih sering terlihat pada fase eksaserbasi (Tang *et al.*, 2024). Penelitian lain oleh Erzurum dkk. tahun 2015 dan Aldridge dkk. tahun 2002 menunjukkan bahwa *bromotyrosine* urin meningkat secara signifikan selama eksaserbasi asma, tetapi kadar ini menurun pada fase stabil (Erzurum SC, 2016). Hal ini menggarisbawahi pentingnya kondisi klinis pasien dalam interpretasi biomarker. Montelukast bekerja dengan menghambat reseptor leukotrien tipe 1 (CysLT1), yang merupakan mediator utama dalam jalur inflamasi asma. Penelitian menunjukkan bahwa leukotrien sisteinil dapat meningkatkan stres oksidatif melalui aktivasi eosinofil dan produksi mediator inflamasi, termasuk *bromotyrosine* (Carr and

Kraft, 2018). Dengan menghambat reseptor ini, montelukast dapat mengurangi aktivasi eosinofil dan secara tidak langsung, menurunkan kadar *bromotyrosine*. Studi oleh Di Palmo dkk. tahun 2021 mendukung hal ini, montelukast menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan kortikosteroid inhalasi pada pasien asma perokok, yang sering mengalami resistensi terhadap terapi kortikosteroid (Di Palmo *et al.*, 2021).

Berdasarkan data pada Tabel 2, terlihat penurunan kadar Br-Tyr setelah terapi inhalasi beclometason/formoterol. Rerata kadar Br-Tyr menurun dari 136.25 ± 185.46 ng/ml sebelum terapi menjadi 33.20 ± 24.73 ng/ml setelah terapi, meskipun nilai p sebesar 0,345 menunjukkan bahwa secara statistik perubahan tersebut tidak signifikan. Meskipun nilai p sebesar 0,345 tidak menunjukkan hasil yang bermakna, temuan ini tetap relevan secara klinis karena memberikan gambaran tentang potensi manfaat terapi ini dalam menurunkan stres oksidatif. Hasil ini konsisten dengan berbagai literatur yang menyoroti efektivitas terapi kombinasi beclometason/formoterol pada pasien asma Sahiner dkk. 2011 menunjukkan bahwa stres oksidatif berkontribusi signifikan terhadap kerusakan jaringan pada pasien asma melalui peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), termasuk *bromotyrosine* (Michaeloudes C. *et al.*, 2022).

Beclometason terbukti mampu mengurangi produksi ROS dengan menghambat aktivitas neutrofil dan eosinofil (Ramadan *et al.*, 2019). Debowski dkk. menjelaskan bahwa kombinasi kortikosteroid dan beta-agonis dapat menekan inflamasi kronik pada saluran napas. Beclometason bekerja menghambat sitokin proinflamasi seperti IL-4 dan IL-5, sedangkan formoterol meningkatkan relaksasi otot polos bronkus, yang secara bersamaan menurunkan respons inflamasi dan stres oksidatif. Penurunan kadar Br-Tyr pada terapi beclometason/formoterol dapat dijelaskan melalui mekanisme kerja farmakologis kedua agen tersebut.

Beclometason sebagai kortikosteroid inhalasi memiliki efek antiinflamasi yang kuat, menurunkan infiltrasi sel inflamasi seperti eosinofil, dan menghambat pelepasan mediator inflamasi yang merangsang produksi ROS (Dębowski *et al.*, 2024).

Sementara itu, formoterol sebagai agonis beta-2 adrenergik bekerja melemaskan otot polos bronkus, memperbaiki ventilasi, dan mengurangi hipoksia jaringan yang memicu stres oksidatif (Dębowski *et al.*, 2024). Walaupun nilai p tidak signifikan, tren penurunan kadar Br-Tyr menunjukkan efek klinis positif yang penting. Hal ini dapat disebabkan oleh ukuran sampel kecil, durasi terapi yang terbatas, atau variabilitas individu yang memengaruhi respons terhadap terapi. Secara klinis, penurunan kadar Br-Tyr menunjukkan bahwa terapi beclometason/formoterol efektif dalam mengurangi stres oksidatif pada pasien asma (Michaeloudes C. *et al.*, 2022).

Hasil analisis menunjukkan bahwa terapi kombinasi montelukast dan inhalasi beclometason-formoterol memberikan efek signifikan dalam menurunkan kadar Br-Tyr pada pasien asma dibandingkan kelompok montelukast saja atau beclometason-formoterol saja, dengan nilai $p = 0.028$ ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa montelukast mungkin tidak cukup efektif untuk mengurangi stres oksidatif secara langsung, tetapi lebih berperan dalam mengurangi inflamasi leukotrien terkait. Kombinasi inhalasi beclometason dan formoterol bekerja secara sinergis. Beclometason sebagai kortikosteroid menekan inflamasi dengan menghambat jalur sitokin proinflamasi, sedangkan formoterol sebagai agonis β_2 -adrenergik memperbaiki relaksasi otot polos bronkus. Penurunan kadar Br-Tyr pada kelompok ini terlihat cukup signifikan, meskipun tidak sekuat kelompok kombinasi (Reichardt *et al.*, 2021).

Kombinasi montelukast dan inhalasi beclometason-formoterol menunjukkan penurunan kadar Br-Tyr yang paling signifikan ($p = 0,028$). Kombinasi ini memberikan efek yang lebih kuat karena bekerja pada jalur inflamasi yang berbeda, montelukast

menargetkan leukotrien sementara beclometason-formoterol menekan inflamasi yang diatur oleh sitokin dan mengurangi stres oksidatif melalui perbaikan ventilasi saluran napas (Reichardt *et al.*, 2021). Selain itu, pendekatan terapi kombinasi ini juga selaras dengan rekomendasi *Global Initiative for Asthma* (GINA) yang menekankan pentingnya pengendalian inflamasi multi-jalur untuk mencegah eksaserbasi asma dan kerusakan jangka panjang pada saluran napas (GINA, 2021).

Kombinasi montelukast dan inhalasi beclometason-formoterol mampu menurunkan stres oksidatif dengan mekanisme montelukast mengurangi aktivitas eosinofil melalui penghambatan reseptor leukotrien (LT1), sehingga mengurangi produksi ROS (Zuberi *et al.*, 2020). Beclometason menekan jalur inflamasi yang dipicu sitokin proinflamasi (misalnya, IL-5, IL-13) yang meningkatkan rekrutmen eosinofil. Formoterol memperbaiki oksigenasi melalui bronkodilatasi, yang pada akhirnya menurunkan hipoksia lokal yang memicu stres oksidatif. Efek Sinergis pada penekanan inflamasi terapi kombinasi ini memberikan efek sinergis dengan bekerja pada berbagai jalur inflamasi. Montelukast lebih efektif menghambat leukotrien yang berperan dalam vasodilatasi, permeabilitas kapiler, dan kemotaksis eosinofil. Sementara itu, beclometason dan formoterol menargetkan jalur inflamasi yang lebih luas, termasuk penghambatan pelepasan sitokin proinflamasi oleh sel mast dan limfosit T (Dębowski *et al.*, 2024).

KESIMPULAN

Pada penelitian ini kadar *bromotyrosine* urin pada pasien asma stabil setelah diberikan terapi kombinasi (montelukast dan beclometason/formoterol) menurun secara bermakna ($p = 0.028$) dibandingkan pengobatan tunggal menunjukkan efikasi terapeutik yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

Abbatati 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.
- 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.
- Choi J, Azmat CE. 2022. *Leukotriene Receptor Antagonists*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- 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>.
- 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>.
- Global asthma Network (GAN). 2018. *The Global Asthma Report 2018*. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
- 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.
- 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.
- Mani AR, Moreno JC, Visser TJ, Moore KP. 2016. The metabolism and debromination of bromotyrosine in vivo. *Free Radic Biol Med*. 90:243-51.
- 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.
- Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. 2021. Biomarkers in different asthma phenotypes. *Genes (Basel)*.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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>.