
Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Kadar Leukotrien Urin pada Pasien Asma Anak

Cece Alfalah,* Gustina Lubis,* Finny F Yani,* Nur I Lipoeto**

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak, **Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS. Dr. M. Djamil, Padang

Latar belakang. Pada asma anak terdapat peningkatan kadar leukotrien darah dengan hasil metabolit akhir berupa leukotrien E₄ (LTE₄). Vitamin C dapat menghambat lipoksigenase sehingga menurunkan kadar LTE₄ urin sejalan dengan perbaikan klinis asma.

Tujuan. Mengetahui pengaruh pemberian vitamin C terhadap perbaikan klinis asma anak, ditandai dengan penurunan kadar LTE₄ urin dan peningkatan nilai C-ACT.

Metode. Penelitian intervensi (*pre and post group design*) pemberian vitamin C 200 mg/hari setelah makan selama 6 minggu, dilakukan pada pasien asma anak dari bulan September sampai dengan Oktober 2013. Kadar LTE₄ urin normal 10-60 pg/ml dan nilai C-ACT terkontrol ≥ 20 . Perbedaan dua data numerik tidak berdistribusi normal diuji dengan uji Wilcoxon-Rank ($p < 0,05$). Korelasi antara dua data numerik tidak berdistribusi normal diuji dengan korelasi Spearman

Hasil. Pemberian vitamin C tidak menurunkan kadar LTE₄ urin (60,5%), tetapi terdapat kecenderungan peningkatan nilai C-ACT (50%), $p > 0,05$. Terdapat korelasi antara kadar LTE₄ urin dan nilai C-ACT sebelum dan setelah pemberian vitamin C ($r = -0,327$ dan $-0,359$; $p < 0,05$). Terdapat penurunan kejadian serangan asma setelah pemberian vitamin C, $p < 0,05$.

Kesimpulan. Pemberian vitamin C dapat memperbaiki klinis asma, meskipun kadar LTE₄ urin dan nilai C-ACT tidak mempunyai korelasi sebelum dan setelah pemberian vitamin C. **Sari Pediatri** 2015;16(6):416-20.

Kata kunci: asma, vitamin C, LTE₄ urin

Asma merupakan penyakit inflamasi kronis pada saluran napas.¹ Perkiraan prevalensi total asma diperkirakan 7,2% di seluruh dunia, meningkat tajam akibat polusi udara dalam rumah seperti asap rokok dan luar rumah seperti

asap knalpot kendaraan bermotor, ditambah lagi gaya hidup termasuk kebiasaan makan yang menurunkan asupan antioksidan seperti vitamin C.² Sekitar 9%-11% anak di bawah usia 18 tahun (9,5%) menderita asma, 11,3% adalah anak laki-laki dan 7,7% anak perempuan.³

Serangan asma bervariasi mulai dari ringan sampai berat dan dapat mengancam kehidupan sehingga diperlukan peningkatan kontrol asma.⁴ *Asthma Control Test* (ACT) merupakan prediktor yang ditetapkan

Alamat korespondensi:

Dr. Cece Alfalah. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK. Universitas Andalas/RS. Dr. M. Djamil Padang. Jln. Perintis Kemerdekaan Padang. E-mail: cealfalah75@gmail.com.

dalam pedoman *Global Initiative for Asthma* (GINA) untuk mengontrol asma dan menggambarkan efektifitas klinis setelah intervensi terapi. Untuk anak usia 4-11 tahun digunakan *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT).^{5,6} Kontrol asma berdasarkan skor C-ACT' dibagi menjadi 3 klasifikasi, yaitu ≥ 20 baik, 13-19 tidak baik, dan ≤ 12 sangat buruk.⁷

Leukotrien adalah suatu bronkokonstriktor yang poten, selain dapat meningkatkan sekresi mukus dan memfasilitasi perembesan plasma yang menyebabkan edema saluran napas, sehingga dianggap menjalankan peran penting dalam patogenesis asma.⁸ Leukotrien sebagai mediator lipid dibentuk melalui tahapan enzimatis multipel. Fosfolipid merupakan senyawa yang banyak tersedia pada membran sel dan dapat dimetabolisme secara enzimatis oleh fosfolipase A₂. Asam arakidonat yang dilepaskan oleh enzim tersebut kemudian dimetabolisasi melalui berbagai jalur. Enzim 5-LO (5-lipoksigenase) merupakan satu-satunya jalur yang menghasilkan leukotrien. Aktivasi 5-LO pada sel diperkirakan membutuhkan aktivasi keseluruhan sel dengan mobilisasi cadangan kalsium dan ketersediaan asam arakidonat sebagai substrat.⁹

Ikatan arakidonat dengan protein pengaktif 5-LO (five-lipoxygenase activating protein, FLAP) diperkirakan berperan dalam presentasi arakidonat ke 5-LO. Aktivasi 5-LO, baik pada sitoplasma maupun pada membran sel, menghasilkan senyawa antara yang tidak stabil yaitu LTA₄ yang dapat dimetabolisasi lebih lanjut tergantung jenis sel, menjadi LTB₄ atau sisteinil-LTs (cystLTs), LTC₄, LTD₄ dan LTE₄. Enzim LTC₄ sintase terdapat di dalam sel mast, eosinofil, basofil, dan makrofag yang memetabolisir LTA₄ menjadi LTC₄.¹⁰ Enzim LTC₄ kemudian secara cepat diubah menjadi LTD₄ dan LTE₄ dengan bantuan enzim gamma glutamil transpeptidase dan suatu dipeptidase.⁹ Enzim LTC₄ merupakan cysLTs intraselular dan dapat dideteksi di dalam sel, sedangkan LTD₄ dibentuk ekstraselular dari LTC₄ setelah dikeluarkan ke ruang ekstraselular.¹⁰ Enzim LTC₄ dan LTD₄ memiliki waktu paruh yang sangat pendek sementara LTE₄ merupakan bentuk yang paling stabil dari ketiganya dan dengan waktu paruh terpanjang, tetapi memiliki afinitas reseptor terendah.⁹

Vitamin C merupakan vitamin yang larut di dalam air dan berperan dalam patogenesis asma. Penelitian *invitro* menemukan bahwa vitamin C dapat menghambat enzim 5-LO sehingga menurunkan produksi LTE₄.¹¹ Meskipun vitamin C dapat menurunkan produksi

leukotrien dengan penghambatan lipoksigenase secara *invitro*, masih sedikit penelitian yang meneliti pengaruh vitamin C terhadap kadar leukotrien secara *invivo*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin C terhadap perbaikan klinis asma pada anak.

Metode

Penelitian intervensi (*pre and post group design*) dilakukan di RS. Dr. M. Djamil dan di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas FK UNAND) pada bulan September 2013 sampai dengan Oktober 2013. Populasi penelitian adalah semua pasien asma anak berusia 6-11 tahun yang berobat ke RS. Dr. M. Djamil Padang dan terdata dalam data internal subbag Respirologi IKA FK UNAND. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif, yaitu semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi (usia 6-11 tahun yang berobat jalan ke Poliklinik Anak dan atau pernah dirawat di Bangsal IKA RS. Dr. M. Djamil Padang serta bersedia menjadi responden) dan tidak terdapat kriteria eksklusi (pasien asma anak yang menggunakan *controller*: kortikosteroid, leukotrien antagonis/montelukast, zafirlukast, pranlukast; pindah ke luar Padang; dan menarik diri sebelum penelitian selesai) sampai mencapai batas besar sampel (40 orang). Variabel penelitian terdiri atas variabel bebas (vitamin C) dan variabel tergantung (kadar LTE₄ urin dan nilai C-ACT). Kriteria nilai C-ACT sampel dikelompokkan menjadi tiga kriteria, yaitu ≥ 20 baik, 13-19 tidak baik, dan ≤ 12 sangat buruk.

Penelitian dilakukan setelah lulus seleksi dari Komite Etik RS. Dr. M. Djamil Padang yang diterbitkan pada tanggal 27 Agustus 2012 dengan Nomor. PE. 34. 2012. *Informed consent* diminta kepada orang tua atau wali pasien asma anak. Intervensi berupa pemberian vitamin C dosis 200 mg/hari setelah makan selama 6 minggu. Sebelum dan setelah intervensi dilakukan pengambilan sampel urin dan pengisian kuesioner C-ACT. Pengawasan pemberian vitamin C dilakukan oleh peneliti dan orang tua/wali. Pemeriksaan LTE₄ urin menggunakan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), konsentrasi LTE₄ urin didasarkan kepada kurva standar yang didapatkan dari LTE₄ standar. Prosedur pemeriksaan sesuai prosedur dari *Cayman Chemical ACE EIA kit*.

Semua data yang diperoleh dicatat di dalam

lembaran khusus. Data diolah dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Perbedaan dua data numerik yang berdistribusi tidak normal diuji dengan uji Wilcoxon-Rank, nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Korelasi antara dua data numerik yang tidak berdistribusi normal diuji dengan korelasi Spearman. Korelasi mutlak akan memberikan nilai $r=1$, yang nyaris tidak pernah ada dalam fenomena biologis. Nilai r ditafsirkan baik ($r > 0,8$), sedang ($r = 0,6-0,79$), lemah ($r = 0,4-0,59$), sangat lemah ($r < 0,4$).¹¹

Hasil

Penelitian dilakukan pada 40 pasien asma anak, dua orang tidak dapat melanjutkan penelitian karena pindah ke luar kota Padang sehingga subjek yang ada 38 orang. Lebih separuh sampel berjenis kelamin perempuan (20/38), mempunyai riwayat alergi dalam keluarga (21/38), menderita asma episodik jarang (33/38), dan termasuk terkontrol baik berdasarkan nilai C-ACT ≥ 20 (25/38). Rerata \pm SB sampel berdasarkan umur, berat badan, tinggi badan dan IMT masing-masing 106,05 \pm 22,27 bulan (8,83 \pm 1,85 tahun), 25,97 \pm 7,05 kg, 129,18 \pm 10,92 cm dan 15,36 \pm 2,85 kg/m². Status gizi sampel penelitian 19/38 merupakan gizi kurang, 15/38 gizi baik, 3/38 obesitas dan 1/38 *overweight*. Karakteristik subjek tertera pada Tabel 1.

Tabel 2 menunjukkan pemberian vitamin C

tidak menurunkan kadar LTE₄ urin secara bermakna ($p=0,172$). Distribusi jumlah anak berdasarkan frekuensi kadar LTE₄ urin setelah pemberian vitamin

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Rerata \pm SB	n
Jenis kelamin		
Laki-laki		18
Perempuan		20
Umur (bulan)	106,05 \pm 22,27	
Berat badan (kg)	25,97 \pm 7,05	
Tinggi badan (cm)	129,18 \pm 10,92	
IMT (kg/m ²)	15,36 \pm 2,85	
Status gizi (%)		
Kurang		19
Baik		15
<i>Overweight</i>		1
Obesitas		3
Riwayat alergi dalam keluarga		
Ada		21
Tidak ada		17
Asma episodik		
Jarang		33
Sering		5
Kontrol asma berdasarkan nilai C-ACT		
Terkontrol baik (≥ 20)		25
Terkontrol tidak baik (13-19)		13

Tabel 2. Kadar LTE₄ urin sebelum dan setelah pemberian vitamin C

Sampel	Rerata (pg/ml)	SB	Interval kepercayaan	p
Sebelum perlakuan	532,02	80,72	505,49 - 558,55	0,172
Setelah perlakuan	547,57	76,75	522,34 - 572,79	

Tabel 3. Nilai C-ACT sebelum dan setelah pemberian vitamin C

Sampel	Rerata	SB	Interval kepercayaan	p
Sebelum perlakuan	20,13	2,04	19,46-20,80	0,134
Setelah perlakuan	20,50	2,05	19,82-21,17	

Tabel 4. Distribusi jumlah anak berdasarkan nilai C-ACT setelah pemberian vitamin C

Peningkatan nilai C-ACT	Frekuensi	Persentase
Ada	19	50,0
Tidak ada	19	50,0
Total	38	100,0

C, yaitu penurunan LTE_4 urin 15/38 dan tidak terdapat penurunan 23/38.

Tabel 4 menunjukkan pemberian vitamin C tidak meningkatkan nilai C-ACT secara bermakna ($p=0,134$), tetapi 50% subjek menunjukkan peningkatan nilai C-ACT. Terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,035$) jumlah kejadian serangan asma sebelum perlakuan pemberian vitamin C (19 anak) dengan setelah perlakuan (10 anak). Uji Spearman mendapatkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah antara kadar LTE_4 urin dan nilai C-ACT sebelum pemberian vitamin C ($p=0,045$), demikian juga antara kadar LTE_4 urin dan nilai C-ACT setelah pemberian vitamin C ($p=0,027$).

Pembahasan

Pemberian vitamin C tidak menurunkan kadar LTE_4 urin secara bermakna. Hasil tersebut berbeda dengan laporan oleh Al-Blitagi dkk,¹⁴ di Mesir, yang mendapatkan penurunan cystLT yang bermakna setelah pemberian vitamin C. Severien dkk,¹³ di Jerman, menggunakan kit EIA yang sama untuk pemeriksaan LTE_4 urin, tetapi tidak dilakukan intervensi. Konsentrasi LTE_4 urin pada anak asma dibandingkan dengan kontrol dan menunjukkan konsentrasi LTE_4 lebih tinggi pada anak asma dibandingkan dengan kontrol (median 238,5 (126,5-375,7) SD 191,8 versus 189 (51-253,2) SD 131,7 $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ kreatinin; $p=0,021$).

Pemberian vitamin C tidak meningkatkan nilai C-ACT. Hasil tersebut berbeda dengan laporan Hemilia dkk¹⁴ di Mesir, yang mendapatkan bukti kuat bahwa pengaruh vitamin C pada anak asma adalah heterogen. Dampak pemberian vitamin C dipengaruhi oleh umur dan nilai C-ACT sebelumnya. Anak berumur 7-8,2 tahun dengan nilai C-ACT 18-19 didapatkan peningkatan nilai 4,2 (IK95%: 3,3-5,3), umur 8,3-10 tahun dengan nilai C-ACT sebelumnya 14-15 terdapat peningkatan nilai 1,3 (IK95%: 0,1-2,5).¹⁵ Al-Blitagi dkk¹⁴ menilai C-ACT anak umur 7-10 tahun dengan diet harian secara normal, tetapi berbeda pada subjek pasien asma persisten sedang yang menunjukkan peningkatan nilai C-ACT setelah pemberian vitamin C ($p<0,001$).

Pemberian vitamin C dapat mengontrol serangan asma. Hal tersebut berdasarkan tidak terdapatnya perubahan nilai C-ACT maupun kadar LTE_4 urin

dan juga penurunan jumlah anak yang mengalami serangan asma. Uji Spearman menunjukkan korelasi negatif yang bermakna, tetapi dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah antara kadar LTE_4 urin dan nilai C-ACT sebelum dan setelah pemberian vitamin C. Hasil tersebut dapat menunjukkan bahwa dengan penurunan kadar LTE_4 urin akan terjadi peningkatan nilai C-ACT dan sebaliknya, apabila jumlah subjek diperbesar.

Penelitian ini memiliki kelebihan yaitu melakukan pemeriksaan non invasif pada anak sehingga orang tua/wali bersedia mengikutsertakan anaknya. Namun, penelitian ini juga memiliki kelemahan, yaitu penggunaan pasien asma anak episodik jarang yang terkontrol baik dengan kadar LTE_4 urin yang relatif stabil.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini menyimpulkan pemberian vitamin C pada pasien asma anak dapat memperbaiki klinis asma, meskipun kadar LTE_4 urin dan nilai C-ACT tidak mempunyai korelasi sebelum dan setelah pemberian vitamin C.

Daftar pustaka

1. Mark JD. Pediatric Asthma: an integrative approach to care. *Nutr Clinl Pract* 2009;24:578-88.
2. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130:4-12S.
3. Judarwanto B. Asthma prevalence and statistic 1980-2010. Diakses tanggal 6 Mei 2012. Diunduh dari <http://childrenallergyclinic.wordpress.com/2010/11/09/asthma-prevalence-and-statistic-2010/>.
4. Kartasasmita CB. Epidemiologi asma anak. Dalam: Rahajoe NN, Supriyatno B, Setyanto DB, penyunting. Buku ajar respirologi anak. Ed I. Jakarta: Badan Penerbit IDAI;2008.h.71-84.
5. Thomasa M, Kay S, Pike J, William A, Rosenzweig JRC, Price D. The asthma control test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009;18:41-9.
6. Mapi Research Institute. Childhood asthma control test for children 4 to 11 years old. South Africa/English : Mapi Research Institute, 2006.

7. Madiono B. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian. Edisi ke-4. Jakarta: Sagung Seto; 2011.h.348-82.
8. Mathur SK, Busse WW. The biology of asthma. Dalam: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AP, penyunting. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Vol 1. Edisi ke-4. New York: McGraw-Hill; 2008.h.773-86.
9. Wenzel SE. The role of leukotrienes in asthma. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2003;69:145-55.
10. Austen KF, Maekawa A, Kanaoka Y, Boyce JA. The leukotriene E₄ puzzle: finding the missing pieces and revealing the pathobiologic implications. J Allergy Clin Immunol 2009;124:406-14.
11. Tumbelaka AR, Riono P, Sastroasmoro S, Wirjodiarjo M, Pudjiastuti P, Firman K. Pemilihan uji hipotesis. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian. Edisi ke-4. Jakarta: Sagung Seto; 2011.h.324-46.
12. Roy P, Kulkarni P. Oxidation of ascorbic acid by lipoxygenase: effect of selected chemicals. Food Chem Toxicol 1996;34:563-70.
13. Severien C, Artlich A, Jonas A, Beche G. Urinary excretion of leukotrien E₄ and eosinophil protein x in children with atopic asthma. Eur Respir J 2000;16:588-92.
14. Al-Blitagi M, Basel AA, Bassiouny M, Al Kasrawi M, Attia M. Omega-3 fatty acids, vitamin C and Zn supplementation in asthmatic children: a randomized self-controlled study. Acta Paediatr 2009;98:737-42.
15. Hemilä H, Al-Biltagi M, Baset AA. Vitamin C and asthma in children : modification of the effect by age, exposure to dampness and severity of asthma. Clin and Translational Allergy 2011;1:2-9.