

Pajanan Sinar Ultraviolet Terhadap Kadar Interleukin-17 pada Pasien Asma Terkontrol Sebagian

Abdulloh Najich, Arief Bakhtiar, Muhammad Amin

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Abstrak

Latar Belakang: Asma merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius di dunia, prevalensinya meningkat di daerah yang jauh dari khatulistiwa, efek paparan ultraviolet (UV) dari matahari. Paparan UV sinar matahari mengaktifkan vitamin D. Vitamin D aktif berkontribusi langsung mempengaruhi respons IL-17 adalah sitokin proinflamasi diproduksi oleh sel Th17 inflamasi khususnya peran dalam neutrofil migrasi dan respons peradangan didominasi oleh neutrofil, sehingga tinggi IL-17 menunjukkan peningkatan respons inflamasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh paparan sinar ultraviolet terhadap tingkat interleukin 17 pada penderita asma terkontrol sebagai di poli asma Rumah Sakit Dr. Soetomo.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian acak uji klinis di poliklinik asma PPOK RSUD Dr. Soetomo periode Agustus-Oktober 2015. Sampel penderita asma terkontrol sebagian menurut klasifikasi GINA, laki-laki dan perempuan yang memenuhi syarat usia > 16 tahun, diberikan bronkodilator dan kombinasi steroid inhalasi. Sampel 30 pasien dibagi dua kelompok, kontrol kelompok dan kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan, pada kulit UV terkena lengan dan kaki pasien langsung tanpa menggunakan sun block dengan waktu 5-10 menit pada 6:00-09:00 atau jam 03:00 pm 17.00 WIB di bawah pengawasan keluarga selama satu bulan.

Hasil: tidak ada pengaruh yang signifikan antara tingkat interleukin 17 awal dan akhir penelitian pada kelompok kontrol ($p = 0,328$; $t = 1,013$). Pada kelompok perlakuan ada tingkat pengaruh yang signifikan dari interleukin-17 awal dan akhir penelitian ($p = 0,000$; $t = 5,095$). Ada efek terbalik yang signifikan antara paparan UV dengan tingkat interleukin 17 ($p = 0,005$; $t = -3,230$).

Kesimpulan: Semakin sering terkena UV langsung menurunkan kadar interleukin 17. (*J Respir Indo. 2016; 36: 198-203*)

Kata kunci: Asma terkontrol sebagian, ultraviolet, interleukin 17

Ultraviolet Rays Exposure on Levels of Interleukin 17 in Controlled Partial Asthma Patients

Abstract

Background: Asthma is a serious public health problem in the world, its prevalence is increasing in areas away from the equator, the effect of exposure to ultraviolet (UV) from the sun as protection of allergies. UV exposure from sunlight activates vitamin D. Vitamin D actively contribute directly affect the response of IL-17 is a proinflammatory cytokine produced by Th17 T cells in particular play a role in neutrophil migration and response to inflammation dominated by neutrophils, so that high IL-17 can show increased inflammatory response. The purpose of this study was to determine the effect of ultraviolet light exposure to the levels of interleukin 17 in patients with asthma that is controlled partially in poly asthma Hospital Dr. Soetomo.

Methods: This research is a simple and random clinical trials in Asthma COPD clinic Dr. Soetomo Hospital on August-October 2015. Samples are partially controlled asthmatics according GINA classification, eligible men and women aged > 16 years old, is being awarded a bronchodilator and steroid combination therapy inhalasi. Sampel 30 patients were divided two groups control group and the treatment group, the treatment group at the UV exposed skin of the arm and legs of patients directly without using a sun block with a time of 5-10 minutes at 6:00 to 9:00 pm or hours of 3:00 p.m. to 17:00 pm under the supervision of a family for one month.

Results: there was no significant effect between the levels of interleukin 17 baseline and end of the study in the control group ($p = 0.328$; $t = 1.013$). In the treatment group there is a significant effect levels of interleukin-17 baseline and end of study ($p = 0.000$; $t = 5.095$). There is a significant inverse effect between UV exposure with levels of interleukin 17 ($p = 0.005$; $t = -3.230$). **Conclusion:** the more often exposed to UVB directly the decreasing levels of interleukin 17. (*J Respir Indo. 2016; 36: 198-203*)

Keywords: Partially controlled Asthma, UV, interleukin 17

Korespondensi: Abdulloh Najich

Email: abdulloh.n.09@fk.unair.ac.id; Hp: 08113050103

PENDAHULUAN

Asma merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius di dunia, mempengaruhi di segala usia. Ketika tidak terkontrol, asma bisa menjadi berat dalam keseharian dan kadang berakibat fatal. Penderita asma seluruh dunia diperkirakan 300 juta¹ dan proyeksi epidemiologi memprediksi akan meningkat pada dekade selanjutnya.²

Populasi asma yang berat tidak begitu besar akan tetapi sebagai pengguna jasa pelayanan kesehatan paling besar, termasuk kunjungan gawat darurat, rawat inap, dan konsumsi obat tambahan yang digunakan pada saat eksaserbasi. Dampak sosial lebih lanjut seperti sering hilangnya waktu sekolah dan pekerjaan², apalagi asma yang tidak terkontrol akan menambah beban tersebut.¹ Di Amerika Serikat diperkirakan 22 juta penderita asma, dengan beban biaya yang dikeluarkan 19,7 milyar dollar dan biaya ketiga terbesar dikarenakan asma eksaserbasi yang di rawat inap.³

Di poli asma RS Persahabatan tahun 1998 jumlah kunjungan pasien rawat jalan berjumlah 6167 pasien dan tahun 2006 berjumlah 3814 pasien, data ini berfluktuasi tetapi cenderung menurun, termasuk pasien rawat inap dan unit perawatan intensif.⁴ Sedangkan jumlah kunjungan di poli asma Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2013 sebanyak 2.219 pasien.⁵ Data tentang tingkat kontrol asma pasien penderita asma di Indonesia belum diketahui secara pasti. Penelitian pendahuluan tingkat kontrol asma di poliklinik alergi imunologi klinik Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta mendapatkan 64% kasus tidak terkontrol, 28% terkontrol baik, 8% tidak terkontrol sepenuhnya.⁴ Walau penyakit asma tidak dapat disembuhkan, hubungan baik pasien dan dokter dapat memberikan hasil optimal dalam mengontrol penyakit asma. Tujuan utama penatalaksanaan asma adalah untuk mencapai dan mempertahankan asma terkontrol, sehingga dapat dicegah timbulnya serangan saat malam dan siang hari serta pasien tetap dapat melakukan aktifitas fisik. Kontrol asma dikatakan dapat tercapai dengan didapatkannya penurunan frekuensi serangan asma, perbaikan inflamasi saluran napas, perbaikan aktivitas fisik dan fungsi paru.⁴

Banyak penyakit autoimun dan alergi termasuk asma prevalensinya meningkat pada daerah yang menjauhi equator, kemungkinan pengaruh paparan sinar ultraviolet (UV) dari matahari sebagai protektif terjadinya alergi. Paparan UV dari sinar matahari akan menghidrolisis 7-dehydrocholesterol (vitamin D yang tidak aktif) yang banyak terdapat di kulit menjadi 1,25-dihidroksivitamin D3 (vitamin D aktif), terdapatnya vitamin D aktif yang tinggi dan adanya reseptor vitamin D sel yang peka terhadap rangsangan pada sistem imun akan menjadi antiinflamasi yang kuat.⁶

Peran vitamin D pada asma adalah sebagai imunomodulator, secara langsung mempengaruhi respons sel T dengan menghambat produksi sitokin Th1 (IL -2 dan IFN- γ), sitokin Th17 (IL-17), dan dengan merangsang produksi sitokin Th2 (IL-4). Selain itu, vitamin D mempengaruhi maturasi sel dendritik. IL-17 merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh sel T khususnya Th17 yang berperan dalam migrasi netrofil dan respons terhadap inflamasi yang didominasi oleh neutrofil, sehingga tingginya IL-17 bisa menunjukkan meningkatnya respons inflamasi.⁷

Paparan UV sinar matahari secara langsung pada lengan dan kaki sekitar 5-10 menit dan dilakukan 2 atau 3 kali per minggu, peningkatan diet dan suplemen vitamin D dapat mempertahankan tingkat vitamin D dalam tubuh.⁸ Defisiensi vitamin D dapat meningkatkan resiko terjadinya *airway hyperresponsiveness*, penurunan fungsi paru, perburukan tingkat kontrol asma dan peningkatan resistensi steroid.⁹ Dari pemikiran ini, diperkirakan kekurangan vitamin D adalah suatu faktor penentu pada penyakit asma.

Indonesia merupakan daerah tropis yang memiliki UV dari sinar matahari yang banyak. Berdasarkan hal diatas kami akan meneliti apakah ada pengaruh paparan sinar ultraviolet terhadap kadar interleukin 17 pada pasien asma yang terkontrol sebagian di poli asma RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

METODE

Jenis penelitian ini bersifat uji klinik dan acak sederhana untuk mengetahui pengaruh paparan sinar ultraviolet terhadap kadar interleukin 17 pada pasien asma yang terkontrol sebagian di poli asma RSUD

Dr. Soetomo Surabaya. Sampel penelitian adalah penderita asma terkontrol sebagian yang berobat ke instalasi rawat jalan (poli asma) SMF Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode Agustus-Oktober 2015 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan perhitungan rumus diperoleh 30 pasien sebagai sampel. Kriteria inklusi adalah penderita asma terkontrol sebagian, laki-laki dan perempuan usia > 16 tahun, sedang mendapatkan terapi kombinasi bronkodilator dan steroid inhalasi, mampu dan kooperatif menjawab kuisioner, bersedia menandatangani surat persetujuan bersedia mengikuti penelitian, sedangkan kriteria eksklusi adalah penderita asma yang tidak terkontrol, penderita asma dalam serangan, penderita asma yang sedang mengonsumsi suplemen vitamin D, penderita penyakit gagal ginjal dan sirosis hepatitis.

Pada penelitian ini sampel dibagi 2 kelompok, kelompok pertama disebut kelompok kontrol, kelompok kedua disebut kelompok perlakuan. Kelompok kontrol tidak dilakukan perlakuan apapun sedangkan kelompok perlakuan dipaparkan secara langsung pada kulit lengan (dari siku hingga jari-jari tangan) dan tungkai (dari lutut hingga jari-jari kaki) pasien yang tidak ditutup pakaian, tanpa menggunakan *sun block* dalam waktu 5-10 menit, pada pukul 06.00 – 09.00 WIB atau pukul 15.00 - 17.00 WIB setiap hari di bawah pengawasan keluarga selama satu bulan. Pemeriksaan kadar IL-17 pada awal penelitian dan akhir penelitian pada kedua kelompok., dilakukan pengambilan darah vena dengan spuit 5 cc, kemudian dilakukan sentrifus 15 menit. Plasma yang dihasilkan kemudian dimasukkan ke dalam tabung dan disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu -70°C, pengukuran Interleukin 17 dengan menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Batas terdeteksi dengan assay adalah 15 pg/ml.

HASIL

Penelitian ini dilakukan di poli asma RSUD Dr. Soetomo Surabaya, pada bulan Agustus-Oktober 2015. Merupakan penelitian bersifat uji klinik dan acak sederhana terhadap 30 pasien asma yang terkontrol sebagian yang memenuhi kriteria inklusi, terbagi 15 pasien kontrol dan 15 pasien perlakuan.

Tabel 1. Data Karakteristik 30 pasien asma terkontrol sebagian

Karakteristik	Subyek		Total
	Kontrol	Perlakuan	
Umur			
20-29 tahun	0	1 (3%)	1 (3%)
30-39 tahun	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)
40-49 tahun	7 (23%)	4 (13%)	11 (37%)
50-59 tahun	5 (17%)	5 (17%)	10 (34%)
60-69 tahun	2 (6%)	4 (13%)	6 (20%)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	4 (13%)	5 (17%)	9 (30%)
Perempuan	11 (37%)	10 (33%)	21 (70%)
Pendidikan			
SD	3 (10%)	3 (10%)	6 (20%)
SMP	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)
SMA	8 (27%)	5 (17%)	13 (44%)
Sarjana	3 (10%)	6 (20%)	9 (30%)
Jenis Pekerjaan			
Ibu rumah tangga	7 (23%)	8 (27%)	15 (50%)
Karyawan perusahaan	2 (7%)	2 (7%)	4 (14%)
Perawat	(7%)	3 (10%)	5 (17%)
Guru	2 (7%)	0	2 (7%)
Pelajar	0	1 (3%)	1 (3%)
Tukang pijat	1 (3%)	0	1 (3%)
Pedagang keliling	1 (3%)	1 (3%)	2 (7%)
Tempat aktivitas kerja			
Di dalam gedung	12 (40%)	14 (47%)	26 (87%)
Di luar gedung	3 (10%)	1 (3%)	4 (13%)
Riwayat terpajan UVB*			
0-2 jam	5 (17%)	13 (43%)	18 (60%)
2-4 jam	10 (33%)	2 (7%)	12 (40%)
4-6 jam	0	0	0
Riwayat cara berpakaian*			
Lengan dan tungkai terbuka	0	0	0
Lengan dan tungkai tertutup	15 (50%)	15 (50%)	30 (100%)
Cuaca saat penelitian			
Cerah	15(50%)	15(50%)	30(100%)
Mendung	0	0	0

* sebelum dilakukan perlakuan paparan

Tabel 2. Kadar interleukin 17 awal dan akhir pada kelompok kontrol

Interleukin 17	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Awal	13359.27	15	7210.165	1861.657
Akhir	11159.13	15	5777.142	1491.652

Berdasarkan hasil pengukuran kadar interleukin 17 pada awal penelitian kelompok kontrol didapatkan nilai rerata sebesar 13359,29 dengan standar deviasi sebesar 7210,165, sedangkan pada akhir penelitian didapatkan nilai rerata sebesar 11159,13 dan standar deviasi sebesar 5777,142. Hasil ini menunjukkan terjadi penurunan kadar interleukin 17 kelompok kontrol pada akhir penelitian dibandingkan dengan awal penelitian.

Berdasarkan hasil pengukuran interleukin 17 pada awal penelitian kelompok perlakuan didapatkan nilai rerata sebesar 23696,67 dengan standar deviasi sebesar 15848,397, sedangkan pada akhir penelitian didapatkan nilai rerata sebesar 9811,33 dan standar deviasi sebesar 10787,528. Hasil ini menunjukkan terjadi penurunan kadar interleukin 17 kelompok perlakuan pada akhir penelitian dibandingkan dengan awal penelitian.

Hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada pengaruh yang bermakna ($p=0,328$; $t= 1,013$) antara kadar interleukin 17 awal dan akhir penelitian pada kelompok kontrol.

Hasil uji statistik pengaruh kadar interleukin 17 awal dengan akhir penelitian pada kelompok perlakuan menunjukkan pengaruh yang bermakna ($p=0,000$; $t= 5,095$) antara kadar interleukin 17 awal dan akhir penelitian pada kelompok perlakuan.

Hasil analisis statistik pengaruh paparan UVB dengan kadar interleukin 17 pada kelompok kontrol dan perlakuan. menunjukkan terdapat pengaruh terbalik yang bermakna ($p=0,005$; $t= -3,230$) antara paparan UVB dengan kadar interleukin 17 pada kelompok kontrol dan perlakuan. Semakin lama paparan UVB maka semakin menurun kadar interleukin 17.

PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 30 responden terbagi menjadi kelompok kontrol sebanyak 15 orang dan kelompok perlakuan sebanyak 15 orang.

Tabel 3. Kadar interleukin 17 awal dan akhir pada kelompok perlakuan

Interleukin 17	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Awal	23696.67	15	15848.397	4092.039
Akhir	9811.33	15	10787.528	2785.328

Tabel 4. Pengaruh kadar interleukin 17 awal dengan akhir penelitian pada kelompok kontrol

	T	Df	Sig. (2-tailed)
Awal kontrol	1.013	14	.328
Akhir kontrol			

Tabel 5. Pengaruh kadar interleukin 17 awal dengan akhir penelitian pada kelompok Perlakuan

	T	Df	Sig. (2-tailed)
Awal perlakuan	5.095	14	.000
Akhir perlakuan			

Tabel 6. Pengaruh paparan UVB dengan kadar interleukin 17 pada kelompok kontrol dan perlakuan

	T	Df	Sig. (2-tailed)
selisih kontrol	-3.230	14	.006
selisih perlakuan			

Pasien yang memiliki gejala asma kurang terkontrol dengan baik dapat termasuk tipe asma resisten kortikosteroid. Asma resisten kortikosteroid memiliki kadar interleukin 17 yang tinggi. Pada penelitian Chambers¹⁰ menyebutkan bahwa peningkatan kadar interleukin 17 berhubungan dengan gejala asma yang diderita. Semakin tinggi interleukin 17 maka gejala asma yang diderita semakin berat.¹⁰

Pasien kelompok kontrol sebagian besar banyak melakukan aktivitas pekerjaan di dalam gedung, namun hampir semua lengan dan tungkai yang terpapar sinar matahari secara langsung tertutup pakaian, baik pakaian biasa maupun jaket. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hambatan langsung terhadap kulit dari paparan sinar matahari (UVB), sehingga proses aktivasi vitamin D kurang maksimal. Sehingga kurangnya vitamin D yang aktif menyebabkan kurang maksimalnya penurunan interleukin 17, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Engelsen O²⁰, yang menyatakan sinar UVB dihambat dan dipengaruhi oleh pakaian yang dikenakan, semakin banyak pakaian yang menutup permukaan kulit maka sinar UVB yang terserap kulit akan sedikit.¹⁰

Berdasarkan hasil penelitian kadar interleukin 17 di awal penelitian didapatkan nilai rerata sebesar 13359,29 dengan standar deviasi sebesar 7210,165, sedangkan pada akhir penelitian didapatkan nilai rerata sebesar 11159,13 dan standar deviasi sebesar 5777,142. Hasil ini menunjukkan terjadi penurunan kadar interleukin 17 kelompok kontrol pada akhir penelitian dibandingkan dengan awal penelitian. Hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada pengaruh yang bermakna ($p=0,328$; $t= 1,013$) antara kadar interleukin 17 awal dan akhir penelitian pada kelompok

kontrol, hal ini bisa diakibatkan oleh tidak maksimalnya paparan UVB pada kulit lengan dan tungkai karena tertutup pakaian, sesuai dengan penelitian Engelsen O dan Nanzer A dkk.¹⁰⁻¹⁵

Kelompok perlakuan yang dilakukan paparan UVB dilengan dan tungkai dalam waktu 5-10 menit pada pukul 06.00-09.00 atau 15.00-17.00 WIB setiap hari selama 1 bulan menunjukkan penurunan interleukin 17 yang bermakna. Berdasarkan hasil pengukuran interleukin 17 pada awal penelitian kelompok perlakuan didapatkan nilai rerata sebesar 23696,67 dengan standar deviasi sebesar 15848,397, sedangkan pada akhir penelitian didapatkan nilai rerata sebesar 9811,33 dan standar deviasi sebesar 10787,528. Berdasarkan analisis statistik menunjukkan terdapat pengaruh yang bermakna ($p=0,000$; $t=5,095$) antara kadar interleukin 17 awal dan akhir penelitian pada kelompok perlakuan, hal ini sesuai dengan penelitian Molnár I, Bohaty I, Somogyiné-Vári É¹² yang menyebutkan bahwa sinar matahari sangat bermanfaat bagi penderita asma, terjadi penurunan interleukin 17 dan gejala asma yang diderita.¹²

Interleukin 17 pada pasien asma memiliki kadar yang berbeda, tergantung dari klasifikasi asma dan jenis asmanya. Asma yang tidak terkontrol dan resisten steroid memiliki kadar interleukin 17 yang tinggi.¹⁴ Pada penelitian ini terdapat perbedaan antara kadar interleukin 17 awal penelitian kelompok kontrol dan perlakuan, hal ini disebabkan karena beberapa subyek kelompok perlakuan mendapat serangan asma beberapa hari sebelumnya, sehingga kadar interleukin 17 awal kelompok perlakuan lebih tinggi ratanya dari pada kelompok kontrol, hal ini sesuai dengan penelitian Agache dkk¹⁶ yang menyatakan kadar interleukin 17 berhubungan dengan derajat keparahan asma.¹⁶ Kedua kelompok mendapatkan terapi asma yang sama yaitu ICS dan LABA, untuk kelompok perlakuan mendapatkan paparan UVB tambahan sebagai perlakuan.

Hasil analisis statistik menunjukkan terdapat pengaruh terbalik yang bermakna ($p=0,005$; $t=-3,230$) antara lama paparan UVB dengan kadar interleukin 17 pada kelompok kontrol dan perlakuan. Hasil ini menunjukkan semakin lama paparan UVB maka

kadar interleukin semakin menurun, hal ini sesuai dengan penelitian Zhong H, Zhou X, and Hong J¹³, penurunan kadar interleukin 17 dipengaruhi besarnya paparan UVB yang diterima.¹³ Pengaruh ini bisa terjadi karena ada perlakuan paparan UVB pada lengan dan tungkai, sedangkan pada kelompok kontrol tidak dilakukan paparan UVB seperti pada kelompok perlakuan.

Paparan UVB melalui kulit lengan dan tungkai akan mengaktifkan vitamin D. Pengaktifan vitamin D ini, dapat meningkatkan respons kortikosteroid yang telah diberikan sebelumnya dan menurunkan kadar interleukin 17. Respons kortikosteroid yang meningkat serta penurunan interleukin 17 dapat menurunkan gejala asma yang diderita.^{11,13}

Kelemahan dalam penelitian ini antara lain beberapa variabel penelitian yang tercantum diperoleh berdasarkan metode wawancara dengan kuesioner, antara lain lama terpajan, cara berpakaian. Subyek penelitian mungkin saja tidak memberikan keterangan yang sebenarnya. Hal ini disebutkan dengan *reporting* atau *recall* bias, hal yang sulit dikontrol oleh peneliti dan menjadi salah satu kelemahan penelitian. Keputusan untuk memilih waktu paparan pagi ataupun sore hari yang disesuaikan subyek menjadi kelemahan penelitian. Selain itu, perbedaan antara kadar interleukin 17 di awal penelitian pada kelompok kontrol dan perlakuan, sehingga sulit untuk menilai pola homogenitasnya juga menjadi kelemahan penelitian ini.

KESIMPULAN

Penurunan kadar interleukin 17 pada kelompok kontrol tidak bermakna. Penurunan kadar interleukin 17 pada kelompok perlakuan berpengaruh bermakna. Penelitian ini didapatkan pengaruh terbalik yang bermakna antara paparan UVB dengan kadar interleukin 17. Hal ini menunjukkan bahwa semakin sering terpajan UVB secara langsung maka kadar interleukin 17 semakin menurun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Batemen E, Boulet L, Cruz A, et al. Global Initiative for Asthma update. 2012.

2. Gallelli L, Busceti M, Vatrella A. Update on Anticytokine treatment for asthma, *BioMed Res Int*. 2013;1:1-10.
3. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:52–8.
4. Katerine, Medison I, Rustam E. Hubungan tingkat pengetahuan mengenai asma dengan tingkat kontrol asma. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2014;3:1 diunduh: <http://jurnal.fk.unand.ac.id> tanggal 20 Desember 2014.
5. RSU Dr Soetomo Surabaya, Data Kunjungan Poli Asma 2013, Poli Satu atap, poli Asma dan PPOK.
6. Milliken. S. Effects of sinar ultraviolet light on human serum 25-hydroxyvitamin D and systemic immune function. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1187-97.
7. Lestari R, Djajalaksana S, Al Rasyid H. hubungan antara kadar vitamin D dengan tingkat kontrol asma, fungsi paru, kadar interleukin-10 dan Interleukin-17 pada penderita asma bronkial persisten. *J Respir Indo*. 2013;33:155-62.
8. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune disease, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(suppl):1678S-88S.
9. Sandhu M and Casale T. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105:191–9.
10. Engelsen O. The Relationship between sinar ultraviolet radiation exposure and Vitamin D Status. *Nutrients*. 2010;2:482-95.
11. Herr C, Greulich T, Koczulla R, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res*. 2011;12:31.
12. Molnár I, Bohaty I, Somogyiné-Vári É. 25–dihydroxyvitamin D3 decreases the proinflammatory interleukin 17 serum levels, *ECE* 2014. 05.3-7. Wroclaw, Poland, diunduh di <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0035/ea0035p80.htm> tanggal 9 september 2014.
13. Zhong H, Zhou X, and Hong J. The effects of vitamin D on allergen-induced expression of interleukin-13 and interleukin-17 in cord blood CD4+T cells. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014;13:93-7.
14. Chambers E S, Nanzer A M, Pfeffer P E, et al. Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A^{high} and IFN- γ ^{high} immunophenotypes: Potential benefits of calcitriol, *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:628–37.
15. Nanzer A, Chambers E, Ryanna K, et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe, asthma is inhibited by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132.p.297-304.
16. Agache I, Ciobanu C, Agache C. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *J Respir Med*. 2010;104.p.1131–7.