

**HUBUNGAN GENOTIPE rs 1042713 (Arg16Gly) DENGAN
EFEKTIVITAS β 2-AGONIS PADA PENDERITA ASMA**



Sri Haryanti

NIY: 030795003

Stifar Yayasan Pharmasi Semarang
September 2020

HUBUNGAN GENOTIPE rs 1042713 (Arg16Gly) DENGAN EFEKTIVITAS β 2-AGONIS PADA PENDERITA ASMA

Sri Haryanti,¹ Zullies Ikawati,² Mustofa,³ and Tri Murti Andayani²

¹Stifar Yaphar, Semarang, Indonesia

²Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta, Indonesia., ³Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta, Indonesia.

Korespondensi: yantif2_stifar@yahoo.com

Abstrak

Introduction

Untuk menghasilkan efek, obat agonis β 2 akan berikatan dengan reseptor ADRB2. Efek agonis β 2 menunjukkan variasi antar individu yang disebabkan adanya polimorfisme gen penyandi. Terdapat 80 polimorfisme ADRB2, diantaranya Arg16Gly. Arg16Gly berada pada asam amino 16. Genotipe ADRB2 bawaan dinamakan *wildtype*, sedangkan jika mengalami mutasi dinamakan *mutant*.

Methods

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional* dengan pengambilan data secara prospektif. Pemeriksaan adanya polimorfisme gen dan penilaian efektivitas melalui kuesioner dilakukan setelah pasien asma menandatangani *informed consent*. Kriteria inklusi adalah pasien asma, dewasa, kedua orang tuanya berasal dari suku-suku di Indonesia, dan menggunakan inhaler β 2-agonis atau kombinasi β 2 agonis dan kortikosteroid untuk pemeliharaan.

Results

Sebanyak 101 pasien asma yang memenuhi kriteria inklusi dipilih berdasar tipe genom dan efektivitas β -agonis dalam bentuk sediaan inhaler. Tipe genotipe ADRB2-16 (Arg16Gly) dilakukan dengan pemeriksaan farmakogenomik. Diawali dengan pemisahan DNA melalui sampel darah dilanjutkan dengan identifikasi rs 1042713 (Arg16Gly). Tipe genotipe dibedakan menjadi *wildtype*, *mutant*, dan *heterozygote*. Efektivitas β -agonis menggunakan kuesioner *Asthma Control Test* (ACT), jika skor 20-24 masuk kriteria terkontrol sebagian, sedangkan jika ≤ 19 tidak terkontrol. Hasil uji statistik dengan *chi square* untuk mengetahui hubungan tipe genom dan kontrol asma diperoleh nilai p 0,131. Perbandingan efektivitas tipe genom *wildtype* lebih efektif dibanding *mutant* sebesar 1,887x, dan *heterozygote* lebih efektif 1,667x lebih besar dibanding *mutant*.

Conclusions

Tidak ada hubungan bermakna antara genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dengan efektivitas, tetapi kemungkinan klinis memberikan efektivitas yang berbeda.

Keywords

Asma, β 2-agonis, ADRB2, genotipe, efektivitas.

RELATION OF GENOTYPE rs 1042713 (Arg16Gly) WITH THE EFFECTIVENESS OF β 2-AGONIS IN ASMA PATIENTS

Sri Haryanti,¹ Zullies Ikawati,² Mustofa,³ and Tri Murti Andayani²

¹Stifar Yaphar, Semarang, Indonesia

² Faculty of Pharmacy UGM, Yogyakarta, Indonesia., ³ Faculty of Medicine UGM, Yogyakarta, Indonesia.

*correspondence: yantif2_stifar@yahoo.com

Abstract

Introduction

To produce an effect, the agonist drug β 2 will bind to the ADRB2 receptor. The effect of agonist β 2 shows variation between individuals due to the presence of encoding gene polymorphisms. There are 80 ADRB2 polymorphisms, including Arg16Gly. Arg16Gly is in amino acids 16. The innate ADRB2 genotype is called wildtype, whereas mutated ones is called mutant.

Methods

This study was an observational study with a cross sectional design with prospective data collection. Examination of the presence of gene polymorphisms and assessment of effectiveness through questionnaires was carried out after asthma patients signed an informed consent. The inclusion criteria were asthma, adult patients, both parents originating from tribes in Indonesia, and using β 2-agonist inhalers or combinations of β 2 agonists and corticosteroids for treatment.

Results

A total of 101 asthma patients who met the inclusion criteria were sorted by genome type and the effectiveness of β -agonists in the form of inhalers. The ADRB2-16 genotype (Arg16Gly) type is performed by pharmacogenomic examination. Beginning with the separation of DNA through blood samples followed by identification of rs 1042713 (Arg16Gly). The types of genotypes are divided into wildtype, mutant, and heterozygote. The effectiveness of β -agonists uses the Asthma Control Test (ACT) questionnaire, if the score of 20-24 enters the criteria partially controlled, whereas if ≤ 19 is not controlled. The results of the statistical test with chi square to determine the relationship of genome type and asthma control obtained p value 0.131. The comparison of the effectiveness of the wildtype genome is more effective than the mutant of 1.887x, and heterozygote is more effective 1,667x greater than the mutant.

Conclusions

There is no significant relation between genotypes rs 1042713 (Arg16Gly) with effectiveness, but the possibility of clinical effectiveness is different.

Keywords

Asthma, β 2-agonist, ADRB2, genotype, effectiveness.

INTRODUCTION

Asma merupakan penyakit pada saluran pernafasan yang dapat terjadi pada anak maupun orang dewasa, hasil riset kesehatan dasar tahun 2018 menunjukkan prevalensi asma sebesar 2,4⁰/₀₀. Angka tersebut lebih besar dibanding DM (2⁰/₀₀), kanker (1,8⁰/₀₀), dan jantung (1,5⁰/₀₀) (Kementrian Kesehatan, 2018). Pengobatan asma dapat diklasifikasikan menjadi *controllers* atau *relievers*. Beberapa golongan obat dapat digunakan untuk mengatasi asma, diantaranya adalah untuk pengontrol inflamasi, agonis β_2 . Untuk menghasilkan efek, obat agonis β_2 akan berikatan dengan reseptor ADRB2.

Beberapa faktor termasuk genetik akan mempengaruhi keberhasilan pengobatan (Hakim, 2012). Perubahan fungsi reseptor pada enzim target contohnya adrenergik reseptor β_2 (ADRB2) yang mempengaruhi agonis β_2 untuk asma (Trent dkk., 2013). Gen ADRB2 terletak pada kromosom 5q31-32 terkait dengan fenotipe asma, dilaporkan sangat polimorfik (Kobilka dkk., 1995; Postma dkk., 2005). Arg16Gly merupakan polimorfisme non synonymous yang banyak berkaitan dengan agonis β_2 (Green dkk, 1995). Arg16Gly berada pada asam amino 16, Arg dianggap *wildtype* (Hall and Ligett, 2006; Litonjua dkk., 2010).

Kruketti dkk (2005) meneliti pengaruh polimorfisme ADRB2 dan respon penderita asma terhadap salbutamol memberikan hasil, pasien dengan homozigot AA (Arg-16) memberikan respon lebih buruk dibanding pasien dengan homozigot GG (Gly-16). Israel dkk (2004) membandingkan peningkatan *Peak Expiratory Flow Rate* (PEFR) di pagi hari pada pasien dengan genotipe Arg/Arg dan Gly/Gly setelah pemberian salbutamol. Pada penggunaan salbutamol dengan dosis minimum, PEFR Arg/Arg mencapai 23L/menit, sedangkan Gly/Gly hanya 2 L/menit (Israel dkk, 2004).

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji hubungan antara genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dengan efektivitas β 2-Agonis pada penderita asma. Penelitian ini penting dilakukan sebagai dasar pemberian terapi asma *controller*.

METHODOLOGY

Materials

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional* dengan pengambilan data secara prospektif. Pemeriksaan adanya polimorfisme gen menggunakan sampel darah dan penilaian efektivitas melalui kuesioner *Asthma Control Test* (ACT) dilakukan setelah pasien asma menandatangani *informed consent*. Uji etik diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada bernomor Ref: KE/FK 613/EC/2015. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi berasal dari pasien asma di 5 rumah sakit di Daerah Istimewa Yogyakarta dan 1 rumah sakit di Jawa Tengah.

Methods

Pemeriksaan gen dilakukan dengan pengambilan darah sebanyak 3 mL oleh petugas laboratorium klinik di rumah sakit tempat penderita berobat. Darah lengkap dimasukkan dalam tabung steril yang berisi antikoagulan EDTA. Selanjutnya disentrifus 3500 rpm selama 10 menit, bagian *buffy coat* digunakan untuk isolasi DNA. Pemeriksaan polimorfisme ditentukan dengan PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism*). *Primer* yang digunakan 5'- GCC TTC TTG CTG GCA CCC CAT -3' (*foward*) dan 5'- CAG ACG CTC GAA CTT GGC CAT G -3' (*reverse*) (Birbian dkk., 2012). *Digesting* (pemotongan) terhadap DNA hasil PCR (168 bp) menggunakan enzim NcoI, pada suhu 37°C selama 2 jam.

Pengukuran efektivitas menggunakan kuesioner *Asthma Control Test* (ACT), untuk mengetahui tingkat kontrol asma. Kuesioner ini terdiri dari lima pertanyaan untuk mengevaluasi asma penderita yang berusia diatas 12 tahun. Parameter yang dinilai adalah gangguan aktivitas harian akibat asma, frekuensi gejala asma, gejala malam, penggunaan obat pelega dan persepsi terhadap kontrol asma. Masing-masing pertanyaan mempunyai lima pilihan jawaban dengan skor 1 sampai 5. Selanjutnya hasil kuesioner ACT digunakan untuk mengelompokkan kondisi klinis pasien ke dalam kriteria terkontrol, skor < 19 tidak terkontrol dan 20-24 terkontrol sebagian.

Hubungan antara genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dengan efektivitas β 2-Agonis pada penderita asma dilakukan dengan program SPSS 23.

RESULT AND DISCUSSION

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dengan efektivitas β 2-Agonis pada penderita asma. Polimorfisme gen diketahui dengan pemeriksaan laboratorium terhadap sampel darah pasien, berupa isolasi DNA dilanjutkan uji varian gen dengan metode PCR-RFLP. Efektivitas diukur dengan menggunakan kuesioner *Asthma Control Test* (ACT). Skor yang diperoleh dari kuesioner menunjukkan kriteria kontrol asma.

Karakteristik pasien

Sebanyak 101 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi berasal dari 5 rumah sakit di Daerah Istimewa Yogyakarta dan 1 rumah sakit di Jawa Tengah. Karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1. Pasien asma wanita lebih banyak (59%) dibanding pria (41%). Tingginya pasien asma wanita dibanding pria juga pernah

dilaporkan oleh beberapa peneliti sebelumnya (Price, 2015; Rahayu, 2012; Yunitasari, 2013). Penelitian lain yang dilakukan oleh Marco (2000) menunjukkan pada usia > 15 tahun penderita asma wanita lebih banyak dibanding pria, tetapi pada usia 5-15 tahun prevalensi hampir sama. Kemungkinan penyebab tingginya prevalensi asma wanita dibanding pria yaitu ukuran paru dan bronkhi wanita lebih kecil dibanding pria, sehingga mempengaruhi sirkulasi udara pada sistem pernafasan (Global, 2015; Marco, 2002). Faktor lain yang mempengaruhi tingginya prevalensi asma pada wanita adalah pengaruh hormonal (Marco, 2000). Tingginya kadar estrogen memicu reaksi inflamasi dan meningkatkan kadar substansi proinflamasi sehingga memperburuk asma (Lim dan Kobzik, 2008; Vrieze dkk., 2003).

Tabel 1. Data karakteristik pasien berdasar jenis kelamin, usia, dan durasi asma.

Variabel	Banyaknya	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Pria	41	40,59
Wanita	60	59,41
Usia (th)		
18-30	7	6,93
31-40	6	5,94
41-50	27	26,73
51-60	36	35,65
>60	25	24,75
Durasi asma (th)		
1-5	23	22,77
6-10	20	19,80
11-15	32	31,70
> 15	26	25,73

Tabel 1 menunjukkan usia penderita asma terbanyak adalah pada usia 51-60 tahun (35,64%). Hasil ini sebanding dengan penelitian Andayani (2014) yang melaporkan 83%

pasien asma di Indonesia berusia 18-60 th dan 17% berusia > 60 tahun. Dari beberapa studi diketahui kekambuhan asma pasien anak-anak mulai menghilang diusia remaja tetapi akan muncul kembali seiring dengan bertambahnya usia. Disamping itu terjadi penurunan fungsi paru-paru dan peradangan jalan nafas seiring meningkatnya usia (Sihombing dkk., 2010). Berdasarkan lama menderita asma, diperoleh hasil 32 orang (31,68%) telah menderita asma selama 11-15 tahun menempati urutan teratas, sedangkan urutan terbawah adalah pasien yang menderita asma lebih dari 20 tahun sebanyak 1 orang (0,99%).

Efektivitas terapi

Efektivitas terapi ditandai dengan tingkat kontrol asma pasien, yaitu prediktor risiko ketidakstabilan asma dan eksaserbasi (GINA, 2017). Mengukur tingkat kontrol asma dilakukan dengan mengetahui gejala asma dalam 4 minggu terakhir. Dalam penelitian ini untuk mengetahui tingkat kontrol asma dilakukan dengan menggunakan kuesioner *Asthma Control Test* (ACT) yang dibagikan kepada penderita asma yang menjadi subjek penelitian. Ada 5 pertanyaan pada kuesioner ACT, setiap nomor pertanyaan dalam rentang skor 1-5, sehingga total skor minimal 5 dan maksimal 25. Hasil skor dapat dikategorikan menjadi 3, yaitu terkontrol penuh (skor 25), terkontrol sebagian (skor 20-24), dan tidak terkontrol (skor ≤ 19). Hasil penelitian diperoleh skor rata-rata 17,24 pada laki-laki dan 16,63 pada wanita. Disimpulkan bahwa pada laki-laki maupun wanita skor rata-rata yang diperoleh ≤ 19 , sehingga berada pada kriteria asma tidak terkontrol. Selain dengan perhitungan skor rata-rata data dapat diolah dengan cara mengelompokkan setiap data skor kedalam kriteria terkontrol penuh, terkontrol sebagian, maupun tidak terkontrol (Haryanti, 2016).

Pada Tabel 2 diperlihatkan banyaknya subjek laki-laki dan wanita berdasar kriteria kontrol asma, yaitu terkontrol sebagian dan tidak terkontrol, sedangkan yang masuk kriteria terkontrol penuh tidak ditemukan.

Tabel 2. Banyaknya laki-laki dan wanita berdasar kriteria kontrol asma

Kriteria kontrol asma	Laki-laki		Wanita		Total	
	n	%	n	%	n	%
Terkontrol sebagian	10	9,90	16	15,85	26	25,75
Tidak terkontrol	31	30,69	44	43,56	75	74,25

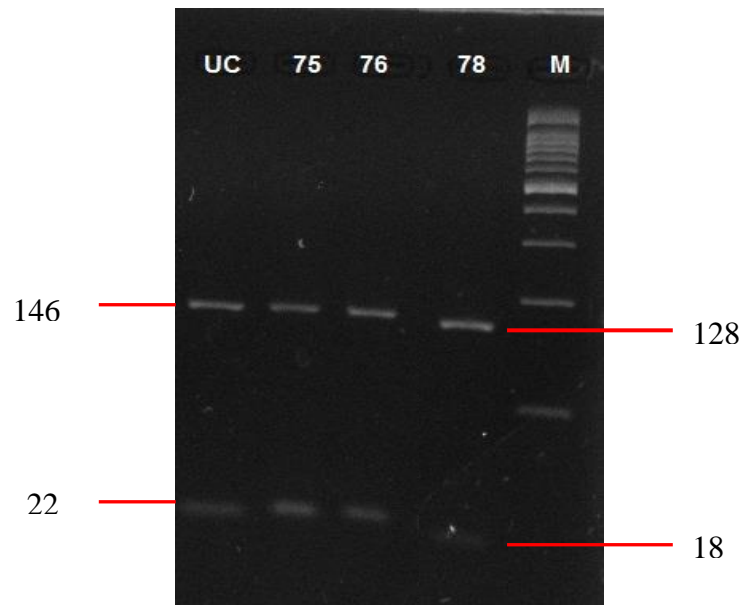
Tabel 2 menunjukkan persentase tidak terkontrol lebih besar dibanding terkontrol sebagian. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Price (2015) dan Yunitasari (2013). Dalam manajemen asma, cara untuk mencapai dan mempertahankan kontrol ditandai dengan tidak ada gejala pada siang dan malam hari, tidak ada kunjungan ke dokter/rumah sakit, kebutuhan obat pereda minim, tidak ada batasan kegiatan fisik dan olah raga, fungsi paru mendekati normal, dan tidak ada efek samping obat (Yunus, 2005).

Polimorfisme gen ADRB2 pada rs 1042713

Sebanyak 101 subjek penelitian semuanya berasal dari suku Jawa, analisis gen rs 1042713 (Arg16Gly) dan rs 1042714 (Gln27Glu) dilakukan menggunakan metode (*Polymerase ChainReaction /PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism/RFLP*). Hasil analisis memberikan kesimpulan adanya multipel polimorfisme.

Tampilan elektroforesis hasil digesti enzim NCO1 unuk gen rs 1042713 (Arg16Gly) dapat dilihat pada gambar 1. Menurut Birbian (2012) setelah mengalami amplifikasi ADRB2 mempunyai panjang 168bp . Polimorfisme Arg16Gly yang terletak pada kodon 16 dinamakan varian *wildtype* jika terpotong pada 146 bp dan 22 bp dari sisi 3', *mutant* jika terpotong pada 18 bp dari sisi 5', 22 bp dari sisi 3' dan 128 bp yang berada diantara 18 bp dan 22 bp, serta *heterozygote* jika terpotong pada 128 dan 146 bp. Pada

gambar 1 menunjukkan elektroforesis hasil digesti enzim Nco1 pada rs 1042713 (Arg16Gly).



Gambar 1. Tampilan hasil elektroforesis gel agarosa 3% hasil digesti enzim Nco1 pada rs 1042713(Arg16Gly); pada lajur 75 dan 76 terlihat fragmen 146 bp dan 22 bp (tidak terdigesti diklasifikasikan sebagai *wildtype*). Pada lajur 78 terlihat fragmen 128 bp dan 18 bp (terdigesti diklasifikasikan sebagai *mutant*).

Fragmen 168 bp produk PCR, dengan enzim Nco1 akan terpotong menjadi 18 bp, 128 bp, dan 22 bp untuk klasifikasi *mutant*, sedangkan pada *wildtype* berada pada 146 bp (tidak terpotong) dan 22 bp. Pada gambar 12, lajur 78 tidak terlihat dengan jelas pemotongan enzim Nco1 pada 22 bp, dimana ketebalan fragmen DNA akan mempengaruhi hasil foto elektroforesis.

Hubungan genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dengan efektivitas berdasar kriteria kontrol asma

Kriteria efektivitas ditentukan dari nilai *Asthma Control Test* (ACT). Score 25 terkontrol penuh, 20-24 terkontrol sebagian, dan ≤ 19 tidak terkontrol. Pada Tabel 3

diperlihatkan hubungan genotipe pada kodon 16, yaitu Arg16Gly (rs 1042713) dengan efektivitas. Hasil penelitian tidak ada pasien yang mempunyai score ACT 25, sehingga tidak ada yang masuk kriteria terkontrol penuh.

Hasil uji statistik dengan chi square untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara tipe genom pada gen rs 1042713 (Arg16Gly) dengan kontrol asma menghasilkan nilai $p = 0,131$. Disimpulkan tidak ada hubungan bermakna antara genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dengan efektivitas, sehingga tidak ada pengaruh polimorfisme gen pada rs 1042713 (Arg16Gly) terhadap efektivitas.

Tabel 3 . Hubungan genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dengan efektivitas

Genotipe	Hasil efektivitas				p
	Terkontrol sebagian		Tidak terkontrol		
	n	%	n	%	
<i>Wildtype</i>	20	27,40	53	72,60	
<i>Mutant</i>	2	16,67	10	83,33	0,131*
<i>Heterozygote</i>	4	25	12	75	

* Menggunakan Chi Square test

Penelitian Bleecker dkk (2007) juga menyimpulkan tidak ada perbedaan antar tipe genom dilihat dari pengukuran arus puncak ekspirasi dan volume ekspirasi paksa. Hasil yang sama juga ditunjukkan oleh Qiu dkk (2014), dengan pemberian salmeterol + flutikason. Penelitian yang dilakukan Soleimani dkk (2013), pasien dengan tipe genom Arg/Arg (*wildtype*) menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam parameter kontrol asma dan fungsi paru dibanding Arg/Gly (heterozigot) setelah pemberian inhaler salmeterol + flutikasone propionat. Beberapa penyebab perbedaan respon terhadap agonis β_2 aksi panjang karena perbedaan tipe genom adalah, spesifikasi *bronchoprotection* (Lee, 2004), perbedaan ekspresi inflamasi sitokin (Shore,2003), dan akhirnya berdampak pada signal dan fungsi reseptor lain yang mengontrol kontraksi saluran nafas (McGraw, 2003). Selain

data hubungan antara genotipe dengan efektivitas, pada Tabel 3 dapat dilihat persentase terkontrol sebagian pada *wildtype* paling besar dibanding dan *mutant* dan *heterozygote*. Hasil ini menunjukkan bahwa genotipe *wildtype* memberikan efektivitas lebih baik.

Untuk mengetahui pengaruh genotipe Arg16Gly terhadap efektivitas dan membandingkan efektivitas masing-masing genotipe dilakukan uji statistik yang dapat dilihat pada Tabel 4

Tabel 4. Tabel pengaruh genotipe Arg16Gly terhadap efektivitas

Genotipe	Terkontrol sebagian	Tidak terkontrol	P	OR (95% CI)
<i>Mutant</i>	2	10	-	1
<i>Wildtype</i>	20	53	0,43	1,887 (0,38-9,37)
<i>Heterozygot</i>	4	25	0,595	1,667

Dari Tabel 4 dapat dilihat bahwa genotipe *wildtype* lebih efektif dibanding *mutant* sebesar 1,887x, dan *heterozygote* lebih efektif 1,667x lebih besar dibanding *mutant*. Dapat disimpulkan, walaupun secara statistik genotipe tidak berpengaruh terhadap efektivitas yang ditunjukkan dengan nilai $p= 0,131$ tetapi kemungkinan klinis akan memberikan efektivitas yang berbeda.

CONCLUSION

Tidak ada hubungan bermakna antara genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dengan efektivitas, tetapi kemungkinan klinis memberikan efektivitas yang berbeda dengan urutan *wildtype*, *heterozygote*, dan *mutant*.

ACKNOWLEDGEMENT

Ucapan terima kasih kepada Kemenristek Dikti untuk Hibah Doktor dan Universitas Gadjah Mada untuk Hibah Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi (PUPT).

REFERENCES

- Andayani N dan Waladi Z. 2014, Hubungan tingkat pengetahuan pasien asma dengan tingkat kontrol asma di poliklinik paru RSUD DR. Zainoel Abidin Banda Aceh. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, **14(3)**:139–45.
- Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA, Edwards LD, Klotsman M, Anderson WH, dkk 2006. Salmeterol response is not affected by β 2-Adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma, *J Allergy Clin Immunol*, **Oct**: 809-816
- Global Initiative for Asthma (GINA), 2017. Pocket Guide For Asthma Management and Prevention (for Adult and Children Older than 5 Years), <http://www.ginasthma.or>, diunduh September 2017
- Green SA, Turki J, Bejarano P, Hall JP, Liggett SB, 1995. Influence of beta2-adrenergic genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, **13**:25-33
- Hall IP, 2006. *Pharmacogenetics*. Taylor & Francis, New York.
- Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, dan Craig TJ, 2004. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial, *Lancet*, **364**:1505-12.
- Hakim L, 2012. *Farmakokinetika KLinik*. Bursa Ilmu, Yogyakarta.
- Haryanti S, Ikawati Z, Andayani TM, Mustofa, 2016. Hubungan kepatuhan menggunakan obat inhaler β 2-Agonis dan control asma pada pasien asma. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia* Vol 5(4(: 238-248).
- Kemenkes, R., 2018. *Riset Kesehatan Dasar Riskesdas 2018*. Kemenkes RI, Jakarta
- Kobilka B, Dixon R, Frielle T. 1995. cDNA for the human b2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **84**: 46–50.
- Kukreti R, Bhatnagar P, B-rao C, Gupta S, Madan B, Das C, dkk, 2005. Beta (2)-adrenergic receptor polymorphisms and response to salbutamol among Indian asthmatic. *Pharmacogenomics*; **6(4)**:399-410.
- Lee D, Currie G, Hall I, Lima J, Lipworth B. 2004, The arginine-16 beta2-adrenoceptor polymorphism predisposes to bronchoprotective subsensitivity in patients treated with formoterol and salmeterol. *Br J Clin Pharmacol*, **57(1)**:68-75.

- Lim dan Kobzik ,2008. Sexual tension in the airways: the puzzling duality of estrogen in asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **38**: 499-500
- Litonjua AA, Gong L, Duan QL, Shin J, Moore, MJ, Weiss ST, dkk, 2010. Very important pharmacogene summary ADRB2, *Pharmacogenetics and Genomics*, **20**: 64–69.
- Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P, 2000. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Care Med*, **162(1)**:68–74.
- McGraw D, Almoosa K, Paul R, Kobilka B, Liggett S, 2003. Antithetic regulation by β -adrenergic receptors of G q receptor signaling via phospholipase C underlies the airway -agonist paradox, *J Clin Invest*, **112(4)**:619-26.
- Postma D, Meyers D, Jongepier H, Howard T, Koppelman G, dan Bleecker E.2005 Genomewide screen for pulmonary function in 200 families ascertained for asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*;172: 446–452.
- Price D, Harrow B, Small M, Pike J, Higgins V. 2015, Establishing the relationship of inhaler satisfaction, treatment adherence, and patient outcomes: a prospective, real-world, cross-sectional survey of US adult asthma patients and physicians. *WAO J.*, **8(1)**:26.
- Qiu Y, Zhang D, Qin Y, Yin KS, 2014. Effect of β 2-adrenergic receptor gene Arg16Gly polymorphisms on response to long-acting β 2-agonist in Chinese Han asthmatic patients. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* . **22**:1-4
- Rahayu, Salam A, HamdiniA, 2012. Hubungan tingkat kontrol asma dan kualitas hidup penderita asma yang berobat di RSUD Dr Soedarso Pontianak pada bulan Maret Sampai Mei 2012. Pontianak: Universitas Tanjungpura;
- Shore S, Drazen J. Beta-agonists and asthma: too much of a good thing? *J Clin Invest* 2003; **112(4)**:495-7.
- Sihombing M, Alwi Q, Nainggolan O, 2010. Faktor-faktor yang berhubungan dengan penyakit asma pada usia ≥ 10 tahun di Indonesia (Analisis data riskesdas2007). *J Respir Indo* Vol. 30, No 2: 85-91
- Soleimani F, Fahimi F, Naghan PA, Nadji SA, Morowan S, Naderi N, dkk, 2013. The effect of eolymorphisms of eeta2 adrenoceptors on reponse to long-acting beta2 Agonists in Iranian asthmatic patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, **12(4)**:383-390.

- Trent RJ, Cheong PL, Chua EW, Kenned MA. Progresing the utilization of pharmacogenetics and pharmacogenomics into clinical care. *Pathology*, **45**(4), 357-370.
- Vrieze et al, 2003. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. *J Allergy Clin Immunol*, 112: 271-282
- Yunitasari,A. 2013. Hubungan rinosinusitis kronik dengan tingkat kontrol asma. Semarang : Universitas Diponegoro.
- Yunus F. 2005. The asthma control test. A new tool to improve the quality of asthma management. *Proceeding of Seminar Perhimpunan Dokter Paru Indonesia*; Universitas Sebelas Maret; Surakarta