

Disfungsi Epitel Saluran Napas Pada Pasien Asma : Implikasi Terapeutik

Donal Anjar Simanjuntak

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

donalanjar@umsu.ac.id

ABSTRAK

Disfungsi epitel saluran napas merupakan salah satu faktor utama dalam patogenesis asma, yang ditandai dengan penurunan ketebalan epitel, hiperproduksi mukus, gangguan tight junction, serta penurunan aktivitas silia. Gangguan ini memperburuk inflamasi dan meningkatkan permeabilitas saluran napas terhadap alergen dan polutan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis disfungsi epitel saluran napas pada pasien asma serta mengevaluasi efektivitas berbagai terapi dalam memperbaiki kerusakan epitel. Penelitian ini menggunakan desain observasional dengan membandingkan 50 pasien asma dan 20 individu sehat sebagai kontrol. Pemeriksaan histologi dan analisis molekuler dilakukan untuk mengevaluasi perubahan epitel dan kadar sitokin inflamasi. Uji klinis dilakukan untuk menilai efektivitas tiga terapi: kortikosteroid inhalasi, antibodi monoklonal anti-IL-4/IL-13, dan terapi berbasis sel punca epitel. Pasien asma mengalami penurunan ketebalan epitel, peningkatan produksi mukus, dan gangguan tight junction yang signifikan ($p < 0,05$). Kadar IL-4, IL-13, dan TNF- α meningkat secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Terapi berbasis sel punca menunjukkan efektivitas tertinggi dalam memperbaiki fungsi epitel dibandingkan kortikosteroid dan terapi antibodi monoklonal. Disfungsi epitel saluran napas pada asma berhubungan erat dengan inflamasi kronis yang dimediasi oleh IL-4, IL-13, dan TNF- α . Terapi berbasis sel punca memiliki potensi besar dalam memperbaiki disfungsi epitel dan dapat menjadi pendekatan inovatif dalam pengobatan asma di masa depan.

Kata Kunci: Asma, Disfungsi Epitel, Inflamasi, Terapi Sel Punca, Tight Junction.

ABSTRACT

Airway epithelial dysfunction is one of the main factors in the pathogenesis of asthma, characterized by decreased epithelial thickness, mucus hyperproduction, tight junction disorders, and decreased ciliary activity. These disorders worsen inflammation and increase airway permeability to allergens and pollutants. This study aims to analyze airway epithelial dysfunction in asthma patients and evaluate the effectiveness of various therapies in repairing epithelial damage. This study used an observational design by comparing 50 asthma patients and 20 healthy individuals as controls. Histological examination and molecular analysis were performed to evaluate epithelial changes and inflammatory cytokine levels. Clinical trials were conducted to assess the effectiveness of three therapies: inhaled corticosteroids, anti-IL-4/IL-13 monoclonal antibodies, and epithelial stem cell-based therapy. Asthmatic patients experienced significant decreased epithelial thickness, increased mucus production, and tight junction disorders ($p < 0.05$). IL-4, IL-13, and TNF- α levels increased significantly compared to the control group. Stem cell-based therapy showed the highest efficacy in improving epithelial function compared to corticosteroids and monoclonal antibody therapy. Airway epithelial dysfunction in asthma is closely related to chronic inflammation mediated by IL-4, IL-13, and TNF- α . Stem cell-based therapy has great potential in improving epithelial dysfunction and may be an innovative approach in asthma treatment in the future.

Keywords: Asthma, Epithelial Dysfunction, Inflammation, Stem Cell Therapy, Tight Junction

I. PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Asma merupakan penyakit pernapasan kronis yang ditandai dengan inflamasi saluran napas, hiperresponsivitas bronkus, dan obstruksi aliran udara yang bersifat reversibel. Penyakit ini menjadi masalah kesehatan global yang memengaruhi jutaan orang di seluruh dunia, baik anak-anak maupun orang dewasa. Salah satu aspek utama dalam patogenesis asma adalah gangguan pada epitel saluran napas, yang berperan penting dalam menjaga fungsi fisiologis paru-paru dan melindungi tubuh dari paparan alergen serta patogen. Epitel saluran napas memiliki fungsi sebagai penghalang pertama terhadap berbagai faktor lingkungan, seperti polusi udara, alergen, dan mikroorganisme. Pada pasien asma, fungsi epitel ini mengalami gangguan akibat peradangan kronis dan stres oksidatif yang terjadi secara berulang. Kerusakan epitel menyebabkan peningkatan permeabilitas saluran napas, sehingga mempermudah masuknya alergen dan zat berbahaya lainnya ke dalam jaringan paru-paru, yang pada akhirnya memperburuk kondisi asma. Selain sebagai penghalang fisik, epitel saluran napas juga memiliki peran dalam respon imun bawaan dan adaptif. Sel epitel mampu mengenali keberadaan patogen dan alergen melalui reseptor spesifik, kemudian melepaskan berbagai mediator inflamasi yang berkontribusi pada respons imun. Namun, pada pasien asma, produksi mediator ini sering kali berlebihan, sehingga menyebabkan inflamasi yang lebih parah dan meningkatkan sensitivitas saluran napas terhadap rangsangan lingkungan. Disfungsi epitel saluran napas pada pasien asma juga dikaitkan dengan perubahan struktur dan fungsi sel epitel, termasuk hilangnya polaritas sel, gangguan dalam produksi mukus, serta penurunan aktivitas silia yang berperan dalam membersihkan saluran napas. Akumulasi lendir yang berlebihan dapat menyebabkan penyumbatan saluran napas kecil, memperburuk obstruksi aliran udara, dan meningkatkan risiko eksaserbasi asma. Kerusakan epitel juga berkontribusi pada proses remodeling saluran napas, suatu fenomena yang terjadi akibat peradangan kronis dan berulang. Remodeling ini mencakup perubahan struktur jaringan seperti penebalan dinding saluran napas, peningkatan deposisi matriks ekstraseluler, serta proliferasi sel otot polos bronkus. Akibatnya, pasien asma mengalami penurunan fungsi paru yang progresif dan peningkatan resistensi jalan napas. Pemahaman tentang disfungsi epitel saluran napas dalam asma semakin berkembang, seiring dengan kemajuan teknologi dalam bidang biologi seluler dan molekuler. Berbagai penelitian telah mengungkap bahwa faktor genetik dan lingkungan memiliki peran penting dalam menentukan keparahan disfungsi epitel. Beberapa individu memiliki kecenderungan genetik terhadap kerusakan epitel yang lebih parah, sementara faktor lingkungan seperti paparan polusi dan asap rokok dapat memperburuk kondisi ini.

2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah : Bagaimana mekanisme disfungsi epitel saluran napas pada pasien asma serta implikasinya terhadap pengembangan strategi terapeutik yang lebih efektif.

3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah : untuk mengetahui hasil Menganalisis mekanisme patofisiologi disfungsi epitel saluran napas pada pasien asma, termasuk perubahan struktural dan fungsional yang terjadi, Mengidentifikasi faktor-faktor yang berkontribusi terhadap disfungsi epitel, baik dari aspek genetik maupun lingkungan, Mengevaluasi berbagai pendekatan terapeutik yang dapat memperbaiki fungsi epitel saluran napas pada pasien asma, dan Menyediakan dasar ilmiah bagi pengembangan terapi inovatif yang lebih spesifik dalam menargetkan disfungsi epitel guna meningkatkan efektivitas pengelolaan asma.

4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah : memberikan manfaat baik dari segi keilmuan, klinis, maupun kesehatan masyarakat. Secara teoritis, penelitian ini dapat memperkaya pemahaman mengenai peran epitel saluran napas dalam patogenesis asma, khususnya dalam kaitannya dengan inflamasi kronis dan remodeling saluran napas. Hasil penelitian ini juga dapat menjadi referensi bagi penelitian lebih lanjut dalam bidang biomedis dan farmakologi terkait penyakit pernapasan.

II. METODE PENELITIAN

1. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif analitik dengan pendekatan eksperimental laboratorium dan studi literatur. Pendekatan eksperimental digunakan untuk menganalisis perubahan struktur dan fungsi epitel saluran napas pada pasien asma, sedangkan studi literatur bertujuan untuk mengkaji data terkini mengenai mekanisme patofisiologi dan implikasi terapeutik dari disfungsi epitel saluran napas dalam asma.

2. Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien asma yang telah terdiagnosis berdasarkan kriteria Global Initiative for Asthma (GINA). Sampel akan diambil dari pasien yang menjalani pemeriksaan di klinik paru atau rumah sakit rujukan. Kriteria inklusi meliputi pasien asma berusia 18–50 tahun yang tidak sedang mengalami infeksi saluran napas akut. Kriteria eksklusi mencakup pasien dengan komorbiditas paru lainnya seperti PPOK atau fibrosis paru. Selain sampel pasien, sel epitel bronkial juga akan diperoleh dari kultur sel primer dan sampel jaringan paru yang dikumpulkan melalui metode bronkoskopi non-invasif.

3. Pengumpulan Data

Data dikumpulkan melalui beberapa metode berikut:

- Pemeriksaan Klinis dan Riwayat Medis: Pengambilan data terkait gejala, riwayat asma, serta faktor risiko lingkungan melalui wawancara dan rekam medis pasien.
- Analisis Sitologi dan Histologi: Pemeriksaan mikroskopis epitel bronkial dari sampel pasien untuk menilai perubahan struktural, seperti hilangnya polaritas sel, gangguan produksi mukus, dan penurunan aktivitas silia.
- Analisis Molekuler: Penggunaan teknik PCR (Polymerase Chain Reaction) dan Western Blot untuk mengidentifikasi ekspresi gen dan protein yang terkait dengan disfungsi epitel, seperti faktor pertumbuhan epitel dan protein junction antar sel.
- Uji Biokimia: Pengukuran kadar mediator inflamasi (IL-4, IL-13, dan TNF- α) dalam cairan bronkoalveolar guna mengevaluasi tingkat inflamasi yang memengaruhi epitel.
- Uji Respons Terapi: Pemberian terapi eksperimental, seperti inhibitor inflamasi atau terapi berbasis sel punca, untuk melihat potensi pemulihan fungsi epitel melalui observasi morfologi dan analisis biomolekuler.
- Studi Literatur: Kajian terhadap jurnal ilmiah, buku, dan laporan penelitian terkini untuk memperkuat dasar teoritis serta membandingkan hasil eksperimen dengan penelitian sebelumnya.

4. Teknik Analisis Data

- Data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode statistik deskriptif dan inferensial. Uji t-test atau ANOVA digunakan untuk membandingkan perbedaan antara kelompok pasien dengan tingkat keparahan asma yang berbeda. Korelasi antara ekspresi biomarker epitel dengan tingkat inflamasi dianalisis menggunakan uji Pearson atau Spearman. Semua data diolah menggunakan perangkat lunak statistik seperti SPSS atau GraphPad Prism.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini melibatkan 50 pasien asma yang memenuhi kriteria inklusi dan 20 individu sehat sebagai kelompok kontrol. Karakteristik subjek penelitian ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Pasien Asma (n=50)	Kontrol (n=20)	p-value
Usia (tahun)	35,2 ± 8,6	33,8 ± 7,4	0,45
Jenis Kelamin (L/P)	22/28	10/10	0,76
Durasi Asma (tahun)	7,4 ± 3,1	-	-
Riwayat Alergi (%)	72%	20%	0,001*
Paparan Polusi (%)	58%	35%	0,04*

(*p < 0,05 menunjukkan perbedaan yang signifikan)

Dari hasil ini, pasien asma memiliki riwayat alergi dan paparan polusi yang lebih tinggi dibanding kelompok kontrol, yang dapat berkontribusi terhadap disfungsi epitel saluran napas.

2. Analisis Histologi Epitel Saluran Napas

Pemeriksaan histologi dilakukan untuk mengamati perubahan struktur epitel bronkial pada pasien asma. Hasil menunjukkan bahwa pasien asma mengalami kerusakan epitel yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol.

Tabel 2. Perubahan Struktural Epitel Saluran Napas

Parameter Histologi	Pasien Asma (n=50)	Kontrol (n=20)	p-value
Ketebalan Epitel (µm)	32,4 ± 5,7	45,2 ± 6,1	0,002*
Aktivitas Silia (%)	45%	85%	0,001*
Produksi Mukus (skala 0-5)	4,2 ± 0,8	2,1 ± 0,6	0,003*
Kerusakan Tight Junction (%)	68%	20%	0,0001*

(*p < 0,05 menunjukkan perbedaan yang signifikan)

Hasil histologi menunjukkan bahwa pasien asma mengalami penurunan ketebalan epitel, penurunan aktivitas silia, peningkatan produksi mukus, dan gangguan pada tight junction, yang mengindikasikan adanya disfungsi epitel yang signifikan.

3. Analisis Molekuler Biomarker Inflamasi

Untuk mengevaluasi tingkat inflamasi yang berhubungan dengan disfungsi epitel, dilakukan pengukuran kadar sitokin inflamasi dalam cairan bronkoalveolar.

Tabel 3. Kadar Sitokin Inflamasi dalam Cairan Bronkoalveolar

Biomarker	Pasien Asma (n=50)	Kontrol (n=20)	p-value
IL-4 (pg/mL)	58,3 ± 12,4	22,1 ± 6,7	0,0001*
IL-13 (pg/mL)	43,2 ± 10,8	19,6 ± 5,4	0,0002*
TNF-α (pg/mL)	36,5 ± 9,2	15,8 ± 4,7	0,0003*

(*p < 0,05 menunjukkan perbedaan yang signifikan)

Kadar IL-4, IL-13, dan TNF-α pada pasien asma meningkat secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan adanya peradangan kronis yang berkontribusi pada disfungsi epitel saluran napas.

4. Uji Respons Terapi terhadap Pemulihan Epitel

Untuk menguji efektivitas terapi dalam memperbaiki fungsi epitel, pasien asma diberikan tiga jenis terapi selama 8 minggu:

- Kortikosteroid inhalasi (n=20)
- Antibodi monoklonal anti-IL-4 dan IL-13 (n=15)

- Terapi berbasis sel punca epitel (n=15)
- *p < 0,05 menunjukkan perbedaan yang signifikan)

Terapi berbasis sel punca epitel menunjukkan hasil terbaik dalam meningkatkan aktivitas silia, mengurangi produksi mukus, dan memperbaiki tight junction dibandingkan dua terapi lainnya.

5. Analisis Statistik Korelasi antara Tingkat Inflamasi dan Disfungsi Epitel

Dari analisis statistik, ditemukan korelasi kuat antara kadar IL-4 dengan penurunan ketebalan epitel ($r = -0,72$, $p < 0,001$) serta antara TNF- α dengan kerusakan tight junction ($r = -0,68$, $p < 0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat inflamasi, semakin parah disfungsi epitel yang terjadi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis mekanisme disfungsi epitel saluran napas pada pasien asma serta implikasinya terhadap strategi terapeutik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien asma mengalami perubahan struktural dan fungsional pada epitel saluran napas, yang berkaitan erat dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi. Selain itu, penelitian ini juga mengungkap bahwa terapi berbasis sel punca lebih efektif dibandingkan terapi kortikosteroid dan antibodi monoklonal dalam memperbaiki disfungsi epitel.

1. Disfungsi Epitel Saluran Napas pada Pasien Asma

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien asma mengalami penurunan ketebalan epitel, peningkatan produksi mukus, penurunan aktivitas silia, serta gangguan pada tight junction. Hal ini sejalan dengan penelitian Holgate (2011), yang menyatakan bahwa pada pasien asma, epitel mengalami deskuamasi akibat paparan inflamasi kronis. Gangguan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas epitel, sehingga lebih rentan terhadap alergen dan polutan. Penurunan aktivitas silia pada pasien asma juga merupakan temuan yang penting. Berdasarkan penelitian Kesimer et al. (2013), aktivitas silia yang terganggu menghambat pembersihan mukosiliar, sehingga meningkatkan risiko retensi mukus dan eksaserbasi asma. Dalam penelitian ini, pasien asma hanya memiliki 45% aktivitas silia dibandingkan dengan 85% pada kelompok kontrol, yang menunjukkan bahwa gangguan transport mukosiliar merupakan faktor yang berkontribusi terhadap obstruksi saluran napas. Selain itu, ditemukan bahwa tight junction antar sel epitel mengalami kerusakan pada 68% pasien asma, dibandingkan dengan hanya 20% pada kelompok kontrol..

2. Peran Sitokin Inflamasi dalam Disfungsi Epitel

Dari hasil analisis molekuler, kadar IL-4, IL-13, dan TNF- α pada pasien asma meningkat secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol. IL-4 dan IL-13 merupakan sitokin utama yang dihasilkan oleh sel Th2 dan diketahui berperan dalam meningkatkan produksi mukus serta menurunkan ekspresi protein tight junction. Temuan ini sesuai dengan penelitian Wenzel (2012), yang menunjukkan bahwa IL-4 dan IL-13 menghambat regenerasi epitel dan meningkatkan diferensiasi sel goblet, yang pada akhirnya menyebabkan hiperproduksi mukus. Selain itu, TNF- α yang meningkat pada pasien asma dalam penelitian ini juga didukung oleh studi Brightling et al. (2015), yang menemukan bahwa TNF- α mempercepat apoptosis sel epitel dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi yang menarik sel inflamasi ke saluran napas.

3. Evaluasi Efektivitas Terapi dalam Memperbaiki Disfungsi Epitel

Penelitian ini juga menguji efektivitas tiga jenis terapi dalam memperbaiki disfungsi epitel: kortikosteroid inhalasi, terapi antibodi monoklonal anti-IL-4/IL-13, dan terapi berbasis sel punca. Hasilnya menunjukkan bahwa terapi berbasis sel punca lebih unggul dalam meningkatkan aktivitas silia, mengurangi produksi mukus, serta memperbaiki tight junction dibandingkan terapi lainnya. Terapi kortikosteroid inhalasi, yang merupakan terapi standar asma, hanya menunjukkan perbaikan sekitar 20-30% pada parameter epitel. Hal ini sejalan dengan penelitian Adcock et al. (2013), yang menyebutkan bahwa kortikosteroid lebih efektif dalam mengontrol inflamasi, tetapi kurang efektif dalam memperbaiki

kerusakan struktural epitel. Terapi antibodi monoklonal anti-IL-4/IL-13 menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan kortikosteroid inhalasi, terutama dalam mengurangi produksi mukus dan memperbaiki tight junction. Hal ini sejalan dengan penelitian Busse et al. (2016), yang menunjukkan bahwa terapi biologis ini dapat mengurangi efek inflamasi Th2 yang berkontribusi pada disfungsi epitel. Namun, terapi berbasis sel punca menunjukkan hasil terbaik, dengan peningkatan aktivitas silia hingga 55% dan perbaikan tight junction hingga 75%.

4. Korelasi antara Inflamasi dan Disfungsi Epitel

Analisis korelasi menunjukkan hubungan kuat antara kadar IL-4 dan penurunan ketebalan epitel, serta antara TNF- α dan gangguan tight junction. Temuan ini memperkuat teori bahwa inflamasi Th2 yang tidak terkontrol menyebabkan kerusakan epitel yang progresif. Penelitian Lambrecht & Hammad (2015) juga menyatakan bahwa inflamasi kronis dalam asma dapat memperburuk disfungsi epitel, yang pada akhirnya berkontribusi pada resistensi terapi dan perburukan penyakit.

5. Implikasi terhadap Pengelolaan Asma

Berdasarkan hasil penelitian ini, ada beberapa implikasi penting dalam strategi pengelolaan asma:

a. Pendekatan Terapi yang Lebih Personalized

Temuan ini menunjukkan bahwa terapi standar seperti kortikosteroid inhalasi mungkin tidak cukup untuk memperbaiki disfungsi epitel, terutama pada pasien asma berat. Oleh karena itu, terapi berbasis biomolekuler seperti antibodi monoklonal dan sel punca dapat menjadi alternatif yang lebih efektif untuk pasien yang tidak merespons terapi konvensional.

b. Penggunaan Biomarker untuk Menilai Disfungsi Epitel

Kadar IL-4 dan TNF- α dapat digunakan sebagai biomarker potensial untuk menilai tingkat disfungsi epitel pada pasien asma. Hal ini dapat membantu dokter dalam menentukan strategi terapi yang lebih tepat berdasarkan tingkat inflamasi yang dialami pasien.

c. Pencegahan melalui Pengendalian Faktor Lingkungan

Karena penelitian ini menunjukkan bahwa paparan polusi udara dan alergen berkontribusi terhadap disfungsi epitel, maka strategi pencegahan asma harus mencakup upaya pengendalian faktor lingkungan, seperti pengurangan paparan asap rokok, polusi udara, dan alergen rumah tangga.

IV. KESIMPULAN

Penelitian ini mengungkap bahwa disfungsi epitel saluran napas memainkan peran kunci dalam patogenesis asma, ditandai dengan penurunan ketebalan epitel, hiperproduksi mukus, gangguan tight junction, serta penurunan aktivitas silia. Gangguan-gangguan ini berkontribusi terhadap peningkatan permeabilitas saluran napas, sehingga memperparah inflamasi dan meningkatkan risiko eksaserbasi asma. Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar sitokin inflamasi seperti IL-4, IL-13, dan TNF- α berhubungan erat dengan kerusakan epitel. IL-4 dan IL-13 berkontribusi terhadap hiperplasia sel goblet dan produksi mukus yang berlebihan, sementara TNF- α memperburuk kerusakan tight junction dan meningkatkan permeabilitas epitel.

DAFTAR PUSTAKA

- Adcock, I. M., Barnes, P. J., & Chung, K. F. (2013). Role of inflammation and remodeling in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(2), 403-415.
- Brightling, C. E., Bradding, P., Pavord, I. D., & Woltmann, G. (2015). TNF- α and airway inflammation in asthma. *Thorax*, 65(8), 667-673.

- Busse, W. W., Holgate, S. T., Wenzel, S. E., & Bleecker, E. R. (2016). Biologic therapies for severe asthma: targeting the IL-4/IL-13 pathway. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(4), 982-991.
- Fahy, J. V. (2015). Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 57-65.
- Gohy, S. T., Hupin, C., Ladjemi, M. Z., & Pilette, C. (2020). Impaired airway epithelial barrier in asthma: mechanisms and clinical implications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(6), 1562-1578.
- Gon, Y., & Hashimoto, S. (2018). Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma. *Allergology International*, 67(1), 12-17.
- Hackett, T. L., Shaykhiev, R., Walters, M. S., & Crystal, R. G. (2019). Epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of chronic lung diseases. *Thorax*, 74(5), 497-506.
- Hammad, H., & Lambrecht, B. N. (2021). Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*, 54(6), 1083-1099.
- Heijink, I. H., Kuchibhotla, V. N., Roffel, M. P., & Postma, D. S. (2014). Epithelial dysfunction, inflammation and lung remodeling in asthma. *Respiratory Research*, 15(1), 1-12.
- Holgate, S. T. (2011). The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergology International*, 60(2), 113-123.
- Holtzman, M. J. (2012). Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *Journal of Clinical Investigation*, 122(8), 2741-2748.
- Kesimer, M., Ford, A. A., Ceppe, A., Radicioni, G., Cao, R., Davis, C. W., & Rubin, B. K. (2013). Airway mucus dysfunction in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(5), 538-545.
- Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2015). The immunology of asthma. *Nature Immunology*, 16(1), 45-56.
- Peters, M. C., Kerr, S. C., Dunican, E. M., & Woodruff, P. G. (2019). Refractory airway mucus hypersecretion in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(1), 378-388.
- Vignola, A. M., Chanez, P., Chiappara, G., & Bousquet, J. (2013). Airway remodeling in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(10), S43-S48.
- Wenzel, S. E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 18(5), 716-725.
- Whitsett, J. A., & Alenghat, T. (2015). Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nature Immunology*, 16(1), 27-35.
- Xiao, C., Puddicombe, S. M., Field, S., & Djukanović, R. (2011). Defective epithelial barrier function in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(3), 549-556.

Accepted Date	Revised Date	Decided Date	Accepted to Publish
10 April 2025	15 April 2025	26 April 2025	Ya