

JURNAL

RESPIROLOGI

INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol

Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan

Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol

Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru

Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad

Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang

Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 3, Juli 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol 130
Aditya Sri Listyoko, lin Noor Chozin, Susanthy Djajalaksana
- Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan 139
Shilvanna Litania, Amira P. Tarigan, Fajrinur Syarani
- Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol 144
Widhy Yudistira Nalapraya, Jaka Pradipta, Muhammad Ikhsan Mokoagow, Erlina Burhan
- Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru 150
Hendra Taufik, Noni Novisari Soeroso, Setia Putra Tarigan, Erna Mutiara
- Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad 156
Dani Rosdiana, Dewi Anggraini, Indra Yovi, Marlina Tasril
- Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil 163
Jatu Aviani, Suradi, Ana Rima Setijadi
- Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang 173
Ibnu Arief Dafitri, Oea Khairsyaf, Irvan Medison, Yessy S. Sabri
- ### Tinjauan Pustaka
- Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) 182
Widya Wasityastuti, Andika Dhamarjati, Siswanto

Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol

Aditya Sri Listyoko, Iin Noor Chozin, Susanthi Djajalaksana

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
RS Dr. Saiful Anwar, Malang

Abstrak

Latar belakang: Asma merupakan penyakit heterogen yang ditandai dengan inflamasi kronis pada jalan napas. Penilaian derajat kontrol asma merupakan indikator keberhasilan manajemen pada asma. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan pengaruh pemberian kombinasi polifitofarmaka ekstrak *Kleinhovia hospita* 100 mg, *Curcuma xanthorrhiza* 75 mg, *Nigella sativa* 100 mg dan *Ophiocephalus striatus* 100 mg terhadap penilaian derajat kontrol asma yang dinilai dengan skor Asthma Control Test (ACT), kadar eosinofil darah dan serum interleukin (IL) 13 pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh.

Metode: Penelitian quasi eksperimental dengan metode pre dan post test pada 15 pasien asma stabil tidak terkontrol penuh di Poli Paru Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang berdasarkan kriteria GINA 2018. Penilaian skor ACT, eosinofil darah, dan serum IL-13 dilakukan sebelum dan sesudah pemberian polifitofarmaka 3 x 2 tablet per hari selama 12 minggu. Skor ACT dinilai dengan melakukan wawancara langsung kepada subjek, eosinofil darah dinilai dengan pemeriksaan darah lengkap, dan kadar serum IL-13 dinilai dengan metode qPCR.

Hasil: Terdapat peningkatan bermakna nilai ACT ($18,07 \pm 2,57$ menjadi $22,06 \pm 1,83$; $P=0,001$), pada kelompok dengan baseline eosinofil ≥ 300 pg/mL ($n=9$), didapatkan penurunan yang bermakna pada kadar eosinofil darah ($653,15 \pm 276,77/\mu\text{L}$ menjadi $460,66 \pm 202,04/\mu\text{L}$; $P=0,038$), dan penurunan kadar serum IL-13 tetapi tidak bermakna secara statistik ($17,69 \pm 9,901$ pg/ml menjadi $16,17 \pm 12,438$ pg/ml; $P=0,609$).

Kesimpulan: Pemberian terapi tambahan dengan ekstrak polifitofarmaka selama 12 minggu memperbaiki derajat kontrol asma, menurunkan hitung jenis eosinofil darah dan kadar IL-13 pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 130-8*)

Kata kunci: polifitofarmaka, asthma control test, eosinofil, IL-13

Effect of Giving Polyphytopharmaca on Improvement in The Degree of Asthma Control through Reduction of Eosinophils and Interleukin-13 Uncontrolled Asthma Patients

Abstract

Backgrounds: Bronchial asthma is a heterogeneous disease characterized with chronic airway inflammation. The level of asthma control is an indicator of asthma management outcomes. It is influenced by a complex immunological mechanism, included the role of IL-13 as a key biomarker of inflammation. We investigate the effect of Poly-Phytopharm (*Kleinhovia hospita* 100 mg, *Curcuma xanthorrhiza* 75 mg, *Nigella sativa* 100 mg and *Ophiocephalus striatus* 100 mg) on the level of asthma control tests (ACT) score, blood eosinophils, and serum IL-13 on not fully controlled asthma stable patients.

Methods: This study used quasi-experimental pre and post test methods, in 15 stable asthma patients who were not fully controlled at the pulmonary outpatient clinic of Dr. Saiful Anwar General Hospital, Malang. Assessment of ACT score, blood eosinophils, and serum IL-13 are carried out before and after supplementation of Poly-Phytopharm three times a day, two capsules respectively for 12 weeks. The ACT was scored by the investigator by direct questioning of patients, the blood eosinophil was measured with blood analysis, and the IL-13 in serum was detected with qPCR method.

Results: There is significant increase of ACT score (18.07 ± 2.57 to 22.06 ± 1.83 ; $P=0.001$). In subject with baseline eosinophils ≥ 300 pg/mL ($n=9$), there were significant reduction in blood eosinophils ($653.15 \pm 276.77/\mu\text{L}$ to $460.66 \pm 202.04/\mu\text{L}$; $P=0.038$), and a decrease of serum IL-13 (17.69 ± 9.901 pg/ml to 16.17 ± 12.438 pg/ml; $P=0.609$).

Conclusions: The administration of poly-phytopharm for 12 weeks improves ACT level, decreases blood eosinophils, and decrease serum IL-13 on not fully controlled asthma stable patients. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 130-8*)

Keywords: poly-phytopharm; asthma control test; eosinophil; IL-13

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit inflamasi kronis saluran napas yang heterogen yang memberikan gejala respirasi berupa sesak napas, mengi, batuk dan rasa tertekan di daerah dada yang bervariasi dalam hal waktu dan intensitasnya. Gejala tersebut terkait dengan hambatan aliran udara ekspirasi yang disebabkan bronkokonstriksi, penebalan dinding saluran napas dan peningkatan produksi mukus.¹ Asma memberikan beban kesakitan yang sangat tinggi.²

Saat ini diperkirakan lebih dari 300 juta orang menderita asma.¹ Prevalens tersebut diperkirakan meningkat pada tahun 2025. Meskipun dengan terapi yang efektif, morbiditas dan mortalitas asma masih sangat tinggi.³ Di Indonesia, asma termasuk ke dalam 10 penyakit yang menjadi penyebab tertinggi kesakitan dan kematian. Hasil dari survei Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, rerata insidens asma tertinggi mencapai 4,5%.^{3,4}

Tujuan terapi asma adalah untuk mencapai dan mempertahankan derajat kontrol asma yang baik.¹ Kegagalan mencapai asma terkontrol meningkatkan morbiditas, mempengaruhi kualitas hidup pasien dan meningkatkan beban penggunaan layanan kesehatan secara bermakna.⁵ Survei *Asthma Insights and Reality in Europe* (AIRE) menunjukkan bahwa banyak pasien masih jauh dari keadaan terkontrol. Sebanyak 46% pasien dilaporkan masih mengalami gejala asma siang hari dan 30% masih mengalami gangguan tidur yang disebabkan asma paling tidak satu kali dalam seminggu. Pengamatan setahun terakhir pada penelitian tersebut, 25% pasien melakukan kunjungan darurat yang tidak terjadwal sebelumnya, sebanyak 10% melakukan kunjungan 1 kali atau lebih ke IGD dan 7% menjalani rawat inap disebabkan oleh eksaserbasi asma. Hanya 5,3% dari populasi yang diteliti berhasil mencapai tujuan terapi yang ditetapkan oleh pedoman *The Global Initiative for Asthma* (GINA).⁶ Data kunjungan Poli Paru di RS Dr. Saiful Anwar, Malang pada tahun 2016 memperlihatkan bahwa 79% pasien asma dalam kondisi tidak terkontrol penuh.

Berbagai penelitian terkait penggunaan herbal pada asma telah dilaporkan; salah satunya adalah ekstrak *Nigella sativa*. Efek profilaksis *Nigella sativa* pada asma telah dilaporkan baik pada penelitian pada hewan coba model asma maupun pada manusia. Pemberian *Nigella sativa* pada hewan coba model asma menunjukkan penurunan dari hiperresponsivitas saluran napas, leukosit total, makrofag hitung jenis eosinofil, kadar interleukin (IL) 4, IL-5 dan IL-13 pada cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL).⁷ Pemberian *Nigella sativa* pada pasien asma memperbaiki uji fungsi paru dan skor *Asthma Control Test* (ACT), menurunkan kadar *Fractional Exhaled Nitric Oxide* (FeNO), Immunoglobulin E (IgE), meningkatkan interferon (IFN) γ ^{8,9} dan menurunkan kadar eosinofil dalam darah.⁹

Alat penilaian derajat kontrol asma terstandar telah dikembangkan untuk menilai derajat kontrol asma. Alat tersebut harus mudah dan dapat dilengkapi oleh pasien dalam memberikan penilaian objektif terhadap tata laksana asma.¹⁰ Kuisisioner ACT merupakan suatu alat penilaian asma multidimensi, terstandar, tervalidasi dan paling banyak digunakan untuk menilai kontrol asma pada pasien berusia >12 tahun.¹¹ Kuisisioner ini merupakan alat penilaian yang dapat diandalkan, valid, dan responsif terhadap perubahan kontrol asma dari waktu ke waktu.¹² Selain itu, ACT dapat memberikan nilai akurasi diagnostik yang baik untuk asma terkontrol dan asma terkontrol sebagian.¹³

Selama bertahun-tahun, klinisi telah mendefinisikan berbagai fenotip asma berdasarkan usia dan awitan gejala, derajat keparahan penyakit, berbagai kondisi seperti alergi dan eosinofilia dengan hasil jangka panjang yang berbeda serta respons terapi terhadap kortikosteroid.¹⁴ Biomarker merupakan indikator terukur yang dapat mengevaluasi proses biologis baik normal maupun patologis, serta respons farmakologi dan intervensi terapeutik.¹⁴ Meskipun upaya penelitian berkelanjutan selama tahun-tahun terakhir berfokus terhadap identifikasi biomarker yang dapat diaplikasikan secara klinis dalam tata laksana asma, hanya sedikit biomarker yang menunjukkan

penanda *T-helper* (Th) 2 tinggi (contohnya IgE, eosinofil darah dan atau sputum, FeNO dan periostin) dan penggunaannya dalam diagnostik, terapi dan prognosis asma masih kontroversial.¹⁵

Interleukin-13 merupakan sitokin pleiotropik Th-2 yang memiliki peran sentral dalam pathogenesis asma.¹⁶ Sinyal IL-13 memunculkan berbagai mekanisme patogenik termasuk aktivasi, penyebaran, dan kelangsungan hidup eosinofil.¹⁷ Biomarker tersebut juga bermanfaat dalam mengidentifikasi pasien yang paling mendapatkan manfaat dari antagonis spesifik IL-13, seperti yang diperlihatkan pada uji klinis akhir-akhir ini terkait dengan penggunaan terapi antibodi anti-IL-13 (lebrizumab) pada pasien dengan asma yang tidak terkontrol yang telah menggunakan kortikosteroid inhalasi.¹⁶ Biomarker tersebut sangat penting dalam suatu penelitian tetapi masih jarang digunakan dalam menilai dan mengevaluasi tata laksana asma.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek kombinasi polifitofarmaka ekstrak *Kleinhovia hospita* 100 mg, *Curcuma xanthorriza* 75 mg, *Nigella sativa* 100 mg dan *Ophiocephalus striatus* 100 mg terhadap IL-13 sebagai biomarker inflamasi dan menilai derajat kontrol asma pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *quasi experimental* dengan metode *pre* dan *post test* pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh. Subjek merupakan pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh berusia 18-60 tahun dan telah mendapatkan terapi standar sesuai GINA 2018 untuk asmanya.

Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan penyakit paru lainnya, keganasan, perokok aktif, wanita hamil dan menyusui, sedang menggunakan polifitofarmaka/fitofarmaka lainnya, memiliki riwayat alergi terhadap bahan polifitofarmaka yang diujikan, menggunakan obat yang mungkin dapat berinteraksi dengan kandungan polifitofarmaka yang diujikan seperti antikoagulan/antiplatelet, immunosupresan, serta obat-obat penghambat system saraf. Sampel

yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ditetapkan secara berurutan.

Penelitian ini diadakan di instalasi rawat jalan Poli Paru dan Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Saiful Anwar, Malang, pada November 2018 - April 2019. Setiap prosedur pada penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik RS Dr. Saiful Anwar, Malang. Subjek yang mengikuti penelitian ini telah dijelaskan mengenai prosedur penelitian dan telah menandatangani *informed consent*.

Produk terapi yang diujikan disediakan sesuai standar manufaktur produk farmasi oleh PT. Royal Medicalink Pharmed dan telah memiliki lisensi sebagai produk polifitofarmaka di Indonesia. Subjek menerima 2 kapsul polifitofarmaka 3 kali sehari selama 12 minggu. Setiap 4 minggu, pasien kembali kontrol dan dilakukan evaluasi kepatuhan minum obat. Setelah 12 minggu, dilakukan penilaian terkait kontrol asma dan pemeriksaan post pemberian fitofarmaka. Selama periode terapi, pasien dapat menghubungi peneliti melalui telepon atau datang ke Poli Paru jika didapatkan efek samping terhadap pemberian fitofarmaka atau keluhan terkait penyakit pasien.

Penilaian skor ACT dilakukan pada saat awal penelitian dan setelah pemberian terapi selama 12 minggu untuk menilai derajat kontrol asma melalui skor ACT. Peneliti melakukan penilaian skor ACT melalui pertanyaan dan wawancara langsung kepada pasien. Kuisisioner ACT terdiri dari 5 pertanyaan dengan 5 jawaban. Nilai terendah adalah 5, dan nilai tertinggi 25, yang dinamakan asma terkontrol penuh/terkontrol baik. Berdasarkan panduan GINA 2008¹⁸ yang memiliki definisi sama dan kriteria kontrol asma berdasarkan panduan GINA 2015, skor ACT ≥ 23 dan skor ACT ≤ 19 secara berurutan mengindikasikan asma terkontrol baik dan asma tidak terkontrol.¹⁹⁻²¹ Titik ambang dengan skor ≤ 19 dikaitkan dengan risiko keluaran asma yang lebih buruk seperti eksaserbasi.²²

Sampel darah vena diambil sebanyak 2x, pada awal penelitian dan setelah 12 minggu pemberian polifitofarmaka untuk mengukur kadar eosinofil darah dan serum IL-13. Sebanyak 3 mm darah digunakan untuk pemeriksaan eosinofil

melalui hitung jenis sel darah putih melalui *flow cytometry* otomatis, dan 2 mm darah dipergunakan untuk pemeriksaan serum IL-13. Pemeriksaan IL-13 (*Human Interleukin-13 MBS772090 MyBioSource®*) menggunakan metode qPCR. Prosedur tersebut menilai secara kuantitatif konsentrasi *Human Interleukin-13* pada serum berdasarkan prinsip *antibody sandwich technology enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) di Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Saiful Anwar, Malang.

Total sampel penelitian ini adalah 16 subjek. Data dicatat dalam rekam medis kemudian dilakukan interpretasi dan analisis data. Uji *Shapiro-Wilk* menilai distribusi dan normalitas data. *Paired t-test* menilai efek pemberian polifitofarmaka n terhadap skor ACT, kadar eosinofil darah, dan kadar serum IL-13 pada data yang terdistribusi normal. Data yang tidak terdistribusi normal dianalisis menggunakan *Wilcoxon test*. Penilaian untuk variabel yang diujikan menggunakan Microsoft Office Excel 2010 dan analisis statistik menggunakan SPSS seri 25.0.

HASIL

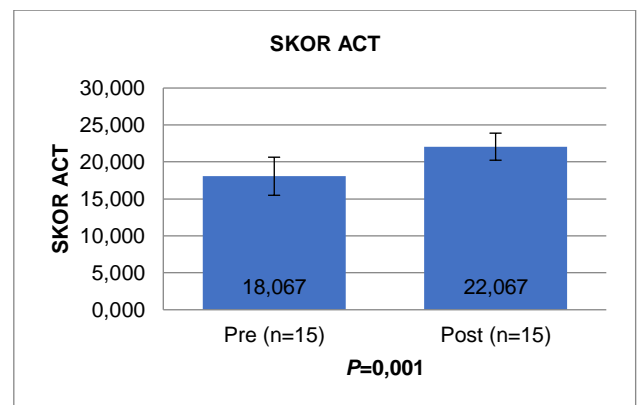
Sebanyak 16 pasien asma stabil tidak terkontrol penuh diikutsertakan dalam penelitian. Satu pasien dikeluarkan dari penelitian karena tidak meminum polifitofarmaka secara rutin. Sehingga sebanyak 15 subjek yang memenuhi kriteria untuk dilakukan analisis pada akhir penelitian. Karakteristik sosio-demografik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Semua subjek penelitian menggunakan terapi kombinasi *long-acting β 2-agonists* (LABA) dan *inhaled corticosteroid* (ICS) sebagai terapi pengontrol asma.

Hasil penilaian utama penelitian ini adalah derajat kontrol asma yang dinilai dari skor ACT. Pemberian polifitofarmaka yang diujikan selama 12 minggu terbukti memperbaiki skor ACT dari $18,07 \pm 2,57$ menjadi $22,06 \pm 1,83$ ($n=15$) bermakna secara statistik ($P=0,001$) seperti Gambar 1. Subjek dengan skor ACT <20 mengalami penurunan dibandingkan *baseline* (60% menjadi 6,7%) setelah menerima suplementasi polifitofarmaka.

Tabel.1 Karakteristik Klinis dan Sosiodemografis

Karakteristik	N	%	
Usia (tahun)	18-40	5 33,3	
	>40	10 66,7	
Jenis kelamin	Laki-laki	1 6,7	
	Perempuan	14 93,3	
Onset Asma	>18 tahun	10 66,7	
	<18 tahun	3 33,3	
Tingkat Pendidikan	SD	1 6,7	
	SMP	1 6,7	
	SMA	7 46,7	
	Diploma	1 6,7	
	S1	4 26,7	
	S2	1 6,7	
Pekerjaan	Dosen	1 6,7	
	Pedagang	2 13,3	
	IRT	6 40	
	Guru	1 6,7	
	Petani	1 6,7	
	Mahasiswa	2 13,3	
	PNS	1 6,7	
	Penjahit	1 6,7	
	Riwayat Atopi Keluarga	Ya	10 66,7
		Tidak	5 33,3
Riwayat Atopi (selain asma)	Ya	14 93,3	
	Tidak	1 6,7	
Penggunaan SABA	Ya	10 66,7	
	Tidak	5 33,3	
Riwayat Merokok	Perokok pasif	8 53,3	
	Mantan perokok	1 6,7	
	Tidak merokok	6 40	
Komorbid	Ya	2 13,3	
	Tidak	13 86,7	
BMI	<i>Underweight</i>	1 6,7	
	Normal	11 73,3	
	<i>Overweight</i>	3 20	

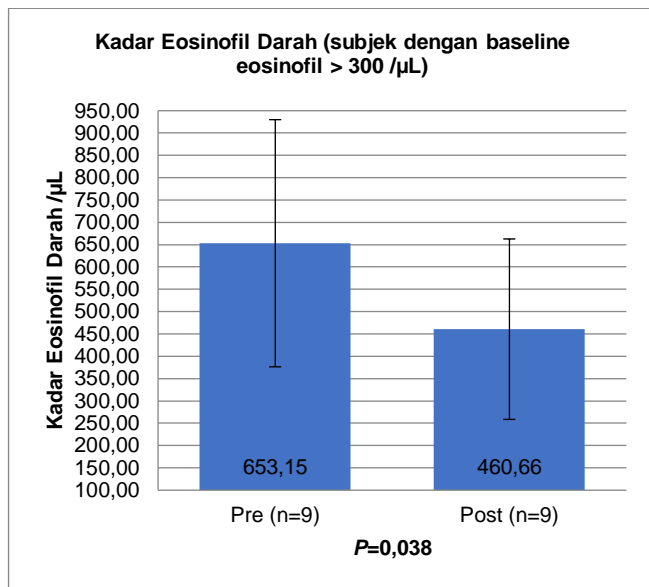
Ket: SD=sekolah dasar; SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas; S1=sarjana; S2=magister; IRT=ibu rumah tangga; PNS=pegawai negeri sipil; SABA=short-acting β 2-agonists; BMI=body mass index.



Gambar 1. Perbedaan rerata ACT sebelum dan setelah pemberian polifitofarmaka

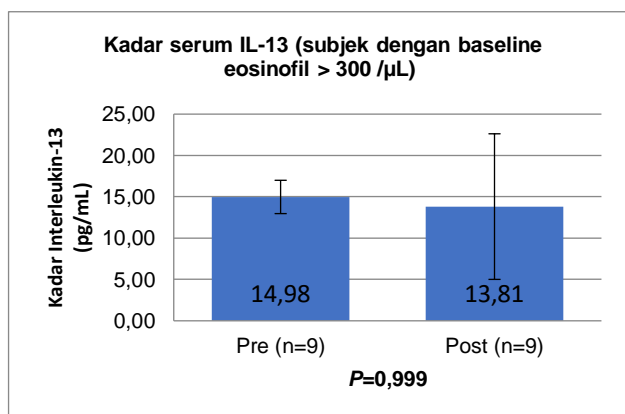
Pada penelitian ini dilakukan analisis pada subjek dengan nilai awal eosinofil darah $>300/\mu\text{L}$ ($n=9$). Rerata kadar eosinofil darah pada kelompok tersebut sebelum pemberian polifitofarmaka adalah $653,15 \pm 276,77/\mu\text{L}$ dan mengalami penurunan menjadi $460,66 \pm 202,04/\mu\text{L}$ setelah pemberian polifitofarmaka ($P=0,038$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian polifitofarmaka selama 12 minggu

secara bermakna dapat menurunkan kadar eosinofil darah pada kelompok subjek dengan nilai awal eosinofil >300 / μ L, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Perbedaan rerata kadar eosinofil darah sebelum dan setelah pemberian polifitofarmaka

IL-13 memiliki peran sentral dalam patogenesis asma selain IL-4 dan IL-5. Pada penelitian ini, dilakukan analisis kadar serum IL-13 pada kelompok subjek dengan nilai awal eosinofil \geq 300 / μ L (n=9). Rerata kadar serum IL-13 sebelum pemberian polifitofarmaka adalah $14,98 \pm 2,013$ pg/ml, menurun menjadi $13,81 \pm 8,804$ pg/ml setelah 12 minggu pemberian polifitofarmaka (P=0,999). Penelitian ini menemukan bahwa pemberian polifitofarmaka yang diujikan selama 12 minggu menurunkan rerata kadar serum IL-13 tetapi tidak bermakna secara statistik seperti yang diperlihatkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Perbedaan rerata kadar serum IL-13 sebelum dan setelah pemberian polifitofarmaka

PEMBAHASAN

ACT merupakan pertanyaan yang harus dilengkapi dan berbasis pengalaman pasien terkait gejala asmanya dalam 4 minggu terakhir. Pertanyaan tersebut meliputi 5 hal yaitu gejala asma (gejala malam dan siang hari), penggunaan obat pelega, pengaruh asma terhadap aktivitas harian, dan persepsi pasien terkait kontrol asmanya dalam 4 minggu terakhir.²³ Pada penelitian ini ditemukan pemberian polifitofarmaka yang diujikan memperbaiki skor ACT. Jumlah subjek yang pada awalnya memiliki skor ACT kurang dari 20 menurun dari 60% menjadi 6,7% setelah pemberian polifitofarmaka. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lain sebelumnya terkait pemberian *Nigella sativa*, yang merupakan salah satu kandungan fitofarmaka yang diujikan dalam penelitian ini. Pemberian *Nigella sativa* dalam bentuk serbuk dan ekstrak (air/minyak) pada 3 *randomized double-blinded placebo-controlled clinical trials* dan 2 *randomized single-blinded placebo-controlled clinical trials* memperlihatkan perbaikan baik secara klinis maupun nilai ACT serta uji fungsi paru pada subjek asma dewasa.^{8,9,24-26}

Nigella sativa yang terkandung dalam polifitofarmaka menghambat jalur *cyclooxygenase* dan *5-lipoxygenase* dari metabolisme asam arakhidonat, menyebabkan penurunan sintesis *thromboxane* dan *leukotriene*.²⁴ *Leukotriene receptor antagonists* (LTRA) telah dipergunakan sebagai salah satu terapi pada asma disamping karena memiliki efek antiinflamasi, LTRA juga memiliki efek bronkodilator minimal dan penurunan bronkokonstriksi yang disebabkan allergen, sulfurdiodksida, dan latihan.²

Pemberian *Curcuma xanthorrhiza* dengan bahan aktif *curcumin* pada subjek asma juga menunjukkan perbaikan bermakna dari nilai ACT pada kelompok terapi dibandingkan placebo.²⁷⁻²⁹ *Curcumin* memiliki efek antiinflamasi yang ditunjukkan baik secara *in-vivo* maupun *in-vitro* dengan menghambat produksi iNOS, *scavenging free radicals*, menghambat aktivasi NF- κ B, aktivasi protein 1 (AP1) dan menekan produksi sitokin pro-

inflamasi, menurunkan aktivitas MMP-9, TIMP-1 dan ekspresi eotaxin.^{29,30}

Asma eosinofilik saat ini dikenal sebagai subfenotipe asma yang penting berdasarkan gambaran infiltrasi sel inflamasi pada saluran napas. Telah kita ketahui bahwa peningkatan sejumlah eosinofil merupakan gambaran khas untuk asma. Asma eosinofilik dapat dikaitkan dengan peningkatan derajat keparahan pada asma, atopi, asma onset lambat, dan ketahanan terhadap pemberian kortikosteroid. Hitung jenis induksi sputum merupakan baku emas untuk menilai inflamasi eosinofilik pada asma, meskipun beberapa biomarker non-invasif, termasuk FeNO dan periostin, berkembang menjadi biomarker pengganti yang potensial.³¹

Pada penelitian ini, polifitofarmaka yang diujikan memberikan perbaikan yang bermakna dengan menurunkan hitung jenis eosinofil darah pada kelompok subjek dengan nilai awal eosinofil >300/ μ L (n=9). Sebagian besar pada subkelompok tersebut adalah subjek dengan onset asma dewasa/lambat (89%). Diperkirakan perbaikan derajat kontrol asma setelah pemberian polifitofarmaka disebabkan perbaikan dari kadar eosinofil darah. Penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian *Koshak et al* yang menemukan pemberian ekstrak *Nigella sativa* secara bermakna menurunkan hitung jenis eosinofil darah dibandingkan kelompok plasebo pada subjek dengan asma stabil tidak terontrol.⁹

Diperkirakan perbaikan kadar eosinofil darah pada penelitian ini terkait dengan hambatan pada *innate lymphoid cells* (ILCs). ILCs memiliki peran penting sebagai pengatur inflamasi eosinofilik pada asma dengan onset lambat/dewasa. Asma kondisi tersebut dapat timbul tanpa aktivasi limfosit Th-2 yang dipicu oleh proses alergi, yang menunjukkan bahwa mekanisme dasar pada inflamasi eosinofilik bukan disebabkan oleh suatu proses alergi.³² Ditemukan bukti terbaru bahwa ILCs memiliki peran sentral dalam mengendalikan inflamasi eosinofilik pada asma,³³ yaitu ditemukan sejumlah besar ILCS pada saluran napas dan darah penderita asma.³²

Penelitian ini memperlihatkan pemberian polifitofarmaka yang diujikan menurunkan rerata kadar IL-13 tetapi tidak bermakna secara statistik. Salah satu kandungan polifitofarmaka yang diujikan adalah *Nigella sativa* yang memiliki bahan aktif, *alpha-hederin*.³⁴ Bahan aktif tersebut juga memiliki efek antiinflamasi dan bronkodilator. Pemberian pre-perlakuan alpha-hederin pada hewan coba model asma memperlihatkan perbaikan *tracheal response*, hitung jenis eosinofil dan peningkatan hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit.³⁴ *Alpha-hederin* memiliki efek preventif pada hewan coba seperti *thymoquinone*. Bahan aktif tersebut dapat mempengaruhi ekspresi miRNA-126, yang mengganggu jalur sekresi IL-13 sehingga menyebabkan penurunan respons inflamasi.³⁵

Meskipun dalam penelitian ini penurunan kadar IL-13 tidak bermakna secara statistik, hal tersebut dapat menjadi bukti bahwa pemberian polifitofarmaka yang diujikan dapat menurunkan kadar IL-13 dan diperkirakan melalui efek antiinflamasinya. Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait bahan aktif lainnya dalam polifitofarmaka yang diujikan seperti *Kleinhovia hospita*, *Curcuma xanthorrhiza*, dan *Opiocephalus striatus* terkait dengan mekanisme antiinflamasi khususnya pada pasien asma. Penelitian pada hewan coba menunjukkan efek preventif *Nigella sativa* pada *tracheal response* serta inflamasi paru pada hewan coba yang diberikan sulfur mustard, suatu penginduksi inflamasi. Penelitian tersebut menunjukkan kadar serum IL-4 pada kelompok terapi memberikan perbaikan yang bermakna. Efek inhibisi *Nigella sativa* terhadap IL-4 menunjukkan bukti efek hambatannya pada sel Th-2.³⁶

Disamping terkait efek antiinflamasi bahan aktif *Nigella sativa*, salah satu bahan aktif lainnya dari komponen polifitofarmaka yang diujikan yaitu *curcumin*, juga memiliki efek antiinflamasi yang potent terkait dengan jalur sinyal *PPAR γ -dependent NF- κ B*.³⁷ Pada pemberian intranasal *curcumin* pada hewan coba, *curcumin* dapat menekan IgE, EPO, IL-4 and IL-5 pada cairan BAL.³⁸ *Curcumin* mencegah akumulasi sel inflamasi pada saluran napas, perubahan struktural dan remodeling saluran

napas serta kemungkinan dapat menjadi terapi tambahan pada asma yang menjanjikan di kemudian hari.³⁸

Penelitian ini memiliki keterbatasan. Peneliti hanya menggunakan eosinofil sebagai variabel pendamping lain selain IL-13, sehingga sulit menjelaskan hubungan yang lebih mendalam terkait inflamasi pada asma. Dibutuhkan penelitian lain yang menilai proses inflamasi terkait asma seperti eosinofil sputum, IgE, FeNO IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ , mRNA terkait asma, serum periostin, serta parameter fibrosis seperti TGF- β . Penelitian lebih lanjut juga diperlukan terkait kandungan polifitofarmaka yang diujikan seperti *Kleinhovia hospita*, *Curcuma xanthorrhiza*, dan *Ophiocephalus striatus* yang masih terbatas penelitiannya baik pada hewan coba maupun subjek asma.

Penulis menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih kepada PT. Royal Medicalink Pharmalab dan RS Dr. Saiful Anwar Malang yang telah membantu dalam pendanaan penelitian. Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan terhadap PT. Royal Medicalink Pharmalab memproduksi obat-obatan untuk penelitian, dan perusahaan tidak memberikan masukan baik pada desain penelitian atau interpretasi hasil penelitian.

KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian polifitofarmaka kombinasi berupa ekstrak *Nigella sativa*, *Kleinhovia hospita*, *Curcuma xanthorrhiza*, and *Ophiocephalus striatus* selama 12 minggu pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh dapat memperbaiki derajat kontrol asma melalui penilaian ACT dan menurunkan kadar eosinofil darah dan serum IL-13.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Available from: www.ginaasthma.org.
2. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3:1-11.

3. Amin M, Djajalaksana S, Wiyono WH, Yunus F, Suradi, et al. Asma Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. 2018; pp 4-9
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013. pp 85
5. Schatz M, Mosen D, Apter AJ, Zeiger RS, Vollmer WM, et al. Relationships among quality of life, severity, and control measures in asthma: an evaluation using factor analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1049-55.
6. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16:802-7.
7. Balaha MF, Tanaka H, Yamashita H, Rahman MNA, Inagaki N. Oral *Nigella sativa* oil ameliorates ovalbumin-induced bronchial asthma in mice. *Int Immunopharmacol*. 2012;14:224-31.
8. Salem AM, Bamosa AO, Qutub HO, Gupta RK, Badar A, et al. Effect of *Nigella sativa* supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Ann Saudi Med*. 2017;37:64-71.
9. Koshak A, Wei L, Koshak E, Wali S, Alamoudi O, et al. *Nigella sativa* supplementation improves asthma control and biomarkers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2017;31:403-9.
10. Alzahrani YA, Becker EA. Asthma control assessment tools. *Respir Care*. 2016;61:106-16.
11. Revicki D, Weiss KB. Clinical assessment of asthma symptom control: review of current assessment instruments. *J Asthma*. 2006;43:481-7.
12. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:549-56.

13. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, et al. The asthma control test and asthma control questionnaire for assessing asthma control: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:695-703.
14. Chung KF. Personalised medicine in asthma: time for action: Number 1 in the series "personalised medicine in respiratory diseases" Edited by Renaud Louis and Nicolas Roche. *Eur Respir Rev.* 2017;26:170064.
15. Eguiluz-Gracia I, Tay TR, Hew M, Escribese MM, Barber D, et al. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2018;73:2290-305.
16. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:415-20.
17. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, Wong K, Brumm J, Arron JR. Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders. *Front Med.* 2017;4:139.
18. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31:143-78.
19. Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Landstra AM, Brackel HJ, van den Berg NJ, et al. Monitoring childhood asthma: web-based diaries and the asthma control test. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1599-605.
20. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JRC, et al. 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.
21. Schatz M, Mosen DM, Kosinski M, Vollmer WM, Magid DJ. Validity of the asthma control test™ completed at home. *American Journal of Managed Care.* 2007 Dec 1;13(12):661-7.
22. Ko FW, Hui DSC, Leung TF, Chu HY, Wong GW, et al. Evaluation of the asthma control test: a reliable determinant of disease stability and a predictor of future exacerbations. *Respirology.* 2012;17:370-8.
23. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59-65.
24. Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekalova A, et al. Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother Res.* 2003;17:1209-14.
25. Boskabady MH, Javan H, Sajady M, Rakhshandeh H. The possible prophylactic effect of *Nigella sativa* seed extract in asthmatic patients. *Fundam Clinical Pharmacol.* 2007;21:559-66.
26. Kardani AK, Fitri LE, Barlianto W, Olivianto E, Kusuma HMSC. The effect of house dust mite immunotherapy, probiotic and *Nigella sativa* in the number of Th17 cell and asthma control test score. *IOSR J Dent Med Sci.* 2013;6:37-47.
27. Abidi A, Gupta S, Agarwal M, Bhalla HL, Saluja M. Evaluation of efficacy of curcumin as an add-on therapy in patients of bronchial asthma. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:HC19-24.
28. Jusufovic E, Kosnik M, Jusufovic A, Becarevic M, Al-Ahmad M, et al. Curcumin as an add-on therapy of moderate partially controlled asthma. *Eur Respir J.* 2017;50:PA469544.
29. Edin J, Mitja K, Nermina A, Jasmina N, Al-Ahmad M, et al. Curcumin improves step 4 asthma treatment: placebo-controlled, single blind study. *Pulm Resp Med Int J.* 2019;2:5-9.
30. Chauhan PS, Dash D, Singh R. Intranasal curcumin inhibits pulmonary fibrosis by modulating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in ovalbumin-induced chronic asthma. *Inflammation.* 2017;40:248-58.
31. Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy.* 2014;7:53-65.
32. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:671-8.
33. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunology.* 2015;16:45-56.

34. Saadat S, Mohammadi M, Fallahi M, Keyhanmanesh R, Aslani MR. The protective effect of α -hederin, the active constituent of *Nigella sativa*, on tracheal responsiveness and lung inflammation in ovalbumin-sensitized guinea pigs. *J Physiol Sci*. 2015;65:285-92.
35. Fallahi M, Keyhanmanesh R, Khamaneh AM, Saadatlou MAE, Saadat S, Ebrahimi H. Effect of Alpha-Hederin, the active constituent of *Nigella sativa*, on miRNA-126, IL-13 mRNA levels and inflammation of lungs in ovalbumin-sensitized male rats. *Avicenna J Phytomed*. 2016;6:77.
36. Boskabady MH, Vahedi N, Amery S, Khakzad MR. The effect of *Nigella sativa* alone, and in combination with dexamethasone, on tracheal muscle responsiveness and lung inflammation in sulfur mustard exposed guinea pigs. *J Ethnopharmacol*. 2011;137:1028-34.
37. Zhu T, Chen Z, Chen G, Wang D, Tang S, et al. Curcumin attenuates asthmatic airway inflammation and mucus hypersecretion involving a PPAR γ -Dependent NF- κ B signaling pathway in vivo and in vitro. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:4927430.
38. Chauhan PS, Subhashini, Dash D, Singh R. Intranasal curcumin attenuates airway remodeling in murine model of chronic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2014;21:63-75.