

Pengaruh Curcumin Terhadap Kadar Histamin Plasma, Variasi APE dan Lama Rawat Inap Penderita Asma Eksaserbasi Akut

Lydia Arista Sutedjo, Suradi, Ana Rima Setijadi

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret - RSUD dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar Belakang: Proses inflamasi pada asma terjadi di seluruh saluran napas terutama submukosa. Sel inflamasi yang terlibat yaitu eosinofil, neutrofil, limfosit T, sel epitel, basofil, sel mast, dan limfosit B. Sel inflamasi akan menghasilkan mediator inflamasi (histamin, leukotriene, prostanoide), sitokin, dan kemokin. Mediator inflamasi tersebut dapat menyebabkan bronkokonstriksi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dan membuktikan pengaruh pemberian curcumin sebagai terapi tambahan pada terapi standar penderita asma eksaserbasi akut. Pemberian curcumin diharapkan dapat meningkatkan kualitas pengobatan asma eksaserbasi akut. Peran pemberian curcumin diketahui dengan menilai kadar histamin plasma, variasi APE, dan lama rawat penderita asma eksaserbasi akut.

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis quasi experimental dengan pendekatan pre-test post-test. Jumlah sampel penelitian adalah 30 penderita asma eksaserbasi akut yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Moewardi Surakarta dan RSUD Soehadi Prijonegoro Sragen pada bulan Agustus - September 2016 yang diambil secara consecutive random sampling. Variabel independent adalah curcumin dosis 4x550 mg sedangkan variabel dependent adalah kadar histamin plasma, variasi APE, lama rawat inap.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna ($P=0,462$) penurunan kadar histamin plasma pada kelompok perlakuan sebesar $3,988\pm 2,739$ ng/ml dibanding kelompok kontrol sebesar $3,376\pm 1,606$ ng/ml. Tidak terdapat perbedaan bermakna ($P=0,501$) variasi APE pada kelompok perlakuan $28,126\pm 7,886\%$ dibanding kelompok kontrol $30,400\pm 10,217\%$. Tidak terdapat perbedaan bermakna ($P=0,936$) lama rawat inap kelompok perlakuan $6,333\pm 2,193$ hari dibanding kontrol $6,400\pm 2,292$ hari.

Kesimpulan: Pada asma eksaserbasi akut, pemberian curcumin selama rawat inap tidak dapat mengurangi marker inflamasi histamin plasma, variasi APE, dan lama rawat inap. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 100-8)

Kata kunci: asma, curcumin, inflamasi, histamin, APE, lama rawat inap.

The Effect of Curcumin On Plasma Histamine Level, PEF Variation and Length of Stay of Patients With Acute Exacerbation Asthma

Abstract

Background: Inflammation in asthma occurred in airway especially in submucous layer, and involve eosinophil, neutrophil, lymphocytes T, epithelial cell, basophil, mast cell, and lymphocytes B. Inflammatory cells produce inflammatory mediators (histamine, leukotrienes, and prostanoide), cytokines, and chemokines that can cause bronchoconstriction. This study was conducted to determine and prove the effect of curcumin as adjunctive therapy in acute exacerbation asthma. Curcumin is expected to increase the quality therapy of acute exacerbation asthma. The effect of curcumin is known with evaluate plasma histamine level, PEF variation, and length of stay of patient with acute exacerbation asthma.

Methods: This study is a quasi experimental study with pretest and posttest design. Sampel of study is 30 patients hospitalizes acute exacerbation asthma in Moewardi hospital and Soehadi Prijonegoro Sragen hospital in August 2016 until september 2016. The subject was taken with consecutive random sampling. Independent variable is curcumin 4x550 mg and dependent variables are plasma histamin level, PEF variation, and length of stay.

Result: There is no significant difference ($P=0.462$) of decreasing plasma histamine level between treatment group $3,988\pm 2,739$ ng/ml and control group $3,376\pm 1,606$ ng/ml. There is no significant difference ($P=0.501$) of PEF variation between treatment group $28,126\pm 7,886\%$ and control group $30,400\pm 10,217\%$. There is no significant difference ($P=0.936$) of length of stay between treatment group perlakuan $6,333\pm 2,193$ days and control group $6,400\pm 2,292$ days.

Conclusion: Giving curcumin in acute exacerbation asthma while hospitalized didn't reduce inflammatory marker plasma histamin, PEF variation, and length of stay. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 100-8)

Keywords: asthma, curcumin, inflammation, histamine, PEF, length of stay.

Korespondensi: Lydia Arista Sutedjo

Email: lydiasutedjo@gmail.com

PENDAHULUAN

Asma merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius di berbagai negara di seluruh dunia. Prevalensi asma di *United States* (US) meningkat dari 7,3% pada tahun 2001 sampai 8,4% pada tahun 2010.^{1,2} *Centers for Diseases Control* (CDC) tahun 2010 melaporkan angka kejadian asma eksaserbasi akut yang selalu meningkat 2,6% setiap tahun.³ Insidensi asma di dunia berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2014 sekitar 100-150 juta dengan tingkat kematian 180.000 orang per tahunnya.⁴

Proses inflamasi pada asma terjadi di seluruh saluran napas terutama lapisan submukosa, ditandai hiperplasi dan hipertrofi kelenjar submukosa dan sel goblet. Infiltrasi sel inflamasi pada saluran napas berasal dari aktivasi dan penarikan sel inflamasi. Sel inflamasi yang terlibat yaitu eosinofil, neutrofil, limfosit T, sel epitel, basofil, sel mast, dan limfosit B (Barnes, 2003). Sel inflamasi tersebut menghasilkan mediator inflamasi yaitu histamin, leukotriene, prostanoide, sitokin (interleukin-4, interleukin-5, interleukin-13, interleukin-17) dan kemokin. Mediator inflamasi tersebut dapat menyebabkan bronkokonstriksi.⁵

Spirometri adalah pengukuran objektif untuk menilai fungsi paru, hambatan aliran udara, dan nilai reversibilitasnya. Spirometri penting dalam menegakkan diagnosis asma, menilai derajat berat penyakit, dan monitor respons terapi. Spirometri penderita asma akan menunjukkan penurunan nilai volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁), kapasitas vital paru (KVP), dan penurunan nilai VEP₁/KVP.⁶ Arus puncak ekspirasi (APE) adalah aliran ekspirasi maksimal setelah inflasi paru maksimal.⁷ Arus puncak ekspirasi dapat diukur untuk menilai reversibiliti dan variabiliti harian penderita asma untuk membantu menentukan derajat berat penyakitnya.⁸ Semakin besar variabiliti harian penderita asma maka semakin besar derajat berat asma. Penurunan variasi APE menggambarkan perbaikan klinis penderita asma.

Terapi medikamentosa asma meliputi obat pelega dan pengontrol.⁴ Penggunaan obat tambahan

pada asma akhir-akhir ini semakin meningkat.⁹ Curcumin adalah produk dari *Curcuma longa* (Turmeric), banyak dikenal terutama di negara Asia, mudah didapat, dan banyak digunakan dalam makanan. Efek anti inflamasi yang terdapat dalam curcumin dapat digunakan pada asma.⁴ Peran curcumin terhadap asma telah banyak diteliti terutama dari segi antiinflamasi. Penelitian pada *guinea pig* yang disensitisasi dengan *ovalbumine* membuktikan curcumin dapat menghambat bronkokonstriksi dan hipereaktifitas saluran napas. Pemberian curcumin sebagai terapi tambahan pada asma bronkial menunjukkan perbaikan gejala dan peningkatan VEP₁ dibanding yang tidak diberi curcumin.⁴ Curcumin diteliti dapat menghambat degranulasi sel mast. Penghambatan degranulasi sel mast oleh curcumin dapat mengurangi kadar histamin yang berperan dalam terjadinya bronkokonstriksi.^{10,11}

Berdasarkan angka kejadian asma eksaserbasi akut yang selalu meningkat dan terapi tambahan yang akhir-akhir ini sering dipakai terutama curcumin, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dan membuktikan pengaruh pemberian curcumin sebagai terapi tambahan pada terapi standar penderita asma eksaserbasi akut. Pemberian curcumin diharapkan dapat meningkatkan kualitas pengobatan asma eksaserbasi akut. Peran pemberian curcumin diketahui dengan menilai kadar histamin plasma, variasi APE, dan lama rawat penderita asma eksaserbasi akut, sehingga didapatkan bukti dasar alasan pemberian curcumin pada asma. Sepengetahuan peneliti, penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia. Penelitian curcumin pada penderita asma sebelumnya dilakukan dengan variabel yang diukur adalah perbaikan klinis dan VEP₁.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis dengan desain *quasi experimental* dengan pendekatan *pre-test post-test* pada kelompok perlakuan dan kontrol. Penelitian dilakukan di bangsal rawat inap RSUD Dr.

Moewardi Surakarta dan RSUD Soehadi Prijonegoro Sragen mulai tanggal 1 Agustus 2016 hingga memenuhi sampel. Sampel terdiri dari 30 penderita asma eksaserbasi akut, terdiri dari kelompok perlakuan (n=15) yaitu yang mendapatkan terapi standard dan terapi tambahan curcumin 4x550 mg/hari dan kelompok kontrol (n=15) yang hanya mendapat terapi standard saja. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, penentuan sampel yang mendapat curcumin dilakukan secara *incidental sampling*.

Kriteria Inklusi penelitian ini adalah penderita terdiagnosis sebagai asma eksaserbasi akut secara klinis dan membutuhkan rawat inap, usia ≥ 18 tahun. Kriteria eksklusi adalah asma eksaserbasi akut yang membutuhkan perawatan *intensive care unit* (ICU) atau ventilator, perokok (penderita yang merokok sekurang-kurangnya 100 batang dalam seumur hidupnya dan saat ini masih merokok), bekas perokok (penderita yang pernah merokok sekurang-kurangnya 100 batang dalam seumur hidupnya, saat ini tidak merokok, dan terakhir merokok 1 tahun yang lalu), hamil atau menyusui, riwayat penggunaan ketotifen dalam 24 jam terakhir, gangguan gastrointestinal (mual, muntah dengan atau tanpa diare). Kriteria diskontinyu adalah mengundurkan diri atau meninggal dunia, muncul efek samping gastrointestinal selama penelitian seperti mual atau muntah dengan atau tanpa diare.

Subjek penelitian terdiri dari penderita asma eksaserbasi akut yang telah terdiagnosis dan datang ke IGD akan diberi penjelasan mengenai tujuan dan manfaat penelitian. Subjek yang bersedia ikut penelitian diminta menandatangani lembar persetujuan (*informed concern*). Subjek dicatat identitas, riwayat merokok, penyakit lain yang diderita, dan lain-lain pada formulir yang disediakan. Subjek diambil darah vena untuk diperiksa kadar histamin plasmanya. Subjek diberi penanganan asma eksaserbasi akutnya dan dievaluasi selama maksimal 1 jam. Subjek yang mengalami perbaikan dan memenuhi kriteria rawat jalan dieksklusi. Subjek yang dirawat inap tetap menjadi subjek penelitian. Penderita di *follow-up* (gejala klinis dan efek samping)

dan diperiksa nilai APE setiap malam 15 menit setelah bronkodilator dan setiap pagi sebelum bronkodilator. Pemeriksaan APE dilakukan 2 kali sehari yaitu sebelum jam 07.00 pagi sebelum bronkodilator dan setelah jam 18.00, 15 menit setelah bronkodilator. Pemeriksaan APE dilakukan setiap hari selama rawat inap sampai kriteria pemulangan penderita terpenuhi. Sebelum pulang pasien diambil darah vena lagi untuk pemeriksaan histamin plasma.

HASIL

Karakteristik subjek penelitian meliputi usia, jenis pekerjaan, suku, jenis rokok, *indeks brinkman* dan sitologi/histopatologi sel kanker paru. Penderita kanker paru paling banyak berumur ≥ 60 tahun dan 50-59 tahun yaitu masing-masing sebanyak 17 orang (47,2%) dan 14 orang (38,9%). Kelompok yang tidak kanker paru paling banyak dijumpai berumur 30-39 tahun (80,0%).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian dan uji beda terhadap karakteristik subjek

Karakteristik	Kelompok perlakuan (n=15)	Kelompok kontrol (n=15)	P
Umur (tahun)	37,13 \pm 6,31	36,8 \pm 6,81	0,89
Jenis kelamin			
Laki-laki	5 (16,7%)	2 (6,7%)	0,195
Perempuan	10 (33,3%)	13 (43,3%)	
IMT	23,76 \pm 2,92	22,60 \pm 2,72	0,27
Terapi standar			
Pelega	6 (40%)	9 (60%)	0,273
Pelega+pengontrol	9 (60%)	6 (40%)	
Tingkat pendidikan			
SD	6 (20,0%)	6 (20,0%)	0,705
SMP	3 (10,0%)	1 (3,3%)	
SMA	3 (10,0%)	5 (16,7%)	
D3	1 (3,3%)	2 (6,7%)	
S1	2 (6,1%)	1 (3,3%)	

Keterangan: Uji beda variabel numerik dilakukan dengan *independent t-test* (apabila data berdistribusi normal) atau *Mann-Whitney test* (apabila data berdistribusi tidak normal). Uji beda variabel kategorik dilakukan dengan uji *Chi-Square* dengan alternatif uji *Fisher*.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian. Keseluruhan subjek penelitian melibatkan 30 orang penderita asma yang terdiri dari 7 orang (23,3%) laki-laki dan 23 (76,7%) orang perempuan. Kelompok kontrol berjumlah sebanyak 15 subjek dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 2 orang (6,7%) dan perempuan sebanyak 13 orang (43,3%). Kelompok perlakuan berjumlah sebanyak 15 subjek dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 5 orang (16,7%) dan perempuan sebanyak 10 orang

(33,3%). Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna jumlah sampel berdasarkan jenis kelamin pada kedua kelompok kontrol dan perlakuan dengan nilai $P=0,195$.

Rerata umur kelompok kontrol dan perlakuan adalah $36,96\pm 6,45$ tahun. Rerata umur kelompok kontrol adalah $36,8\pm 6,81$ tahun dan kelompok perlakuan $37,13\pm 6,31$ tahun. Dilakukan uji beda dengan hasil tidak menunjukkan perbedaan umur yang bermakna diantara kelompok subjek penelitian ($P=0,89$). Sebaran umur subjek penelitian dalam keadaan homogen, sehingga faktor umur tidak akan mempengaruhi hasil penelitian.

Rerata indeks masa tubuh keseluruhan subjek penelitian adalah $25,68\pm 2,92$ kg/m^2 . Kelompok kontrol memiliki rerata IMT $25,60\pm 2,72$ kg/m^2 dan kelompok perlakuan $25,76\pm 2,92$ kg/m^2 . Dilakukan uji *Independent sample t-test* dengan hasil menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna IMT diantara kelompok subjek penelitian ($P=0,27$). Sebaran IMT subjek penelitian dalam keadaan homogen, sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian.

Pendidikan kelompok kontrol dan perlakuan meliputi SD, SMP, SMA, S1 sebanyak. Kelompok kontrol sebesar 6 orang (20%) SD, 1 orang (3,3%) SMP, 5 orang (16,7%) SMA, 2 orang (6,7%) D3, 1 orang (3,3%) pendidikan S1. Kelompok perlakuan sebesar 6 orang (20,0%) SD, 3 orang (10%) SMP, 3 orang (10%) SMA, 1 orang (3,3%) D3, dan 2 orang (6,1%) S1. Dilakukan uji beda dengan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna diantara kelompok kontrol dan perlakuan subjek penelitian dengan nilai $P=0,705$ Sebaran tingkat pendidikan subjek penelitian dalam keadaan homogen, sehingga faktor pendidikan tidak akan mempengaruhi hasil penelitian.

Pengobatan yang diterima oleh kelompok kontrol dan perlakuan meliputi pelega dan

pengontrol. Kelompok kontrol yang mendapat pelega sebanyak 9 orang (60%) dan yang mendapat pelega dan pengontrol sebanyak 6 orang (40%). Kelompok perlakuan yang mendapat pelega sebanyak 6 orang (40%) dan yang mendapat pelega dan pengontrol sebanyak 9 orang (60%). Tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan dengan $P=0,705$.

Hasil kadar histamin plasma dan penurunannya dapat dilihat pada Tabel 2. Kadar histamin plasma pada kelompok kontrol sebelum rawat inap memiliki rerata sebesar 4,0017 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 1,51. Demikian pula kadar histamin plasma kelompok perlakuan memiliki rerata sebesar 4,646 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 2,62. Kadar histamin plasma pada kelompok kontrol dan perlakuan sebelum rawat inap memiliki distribusi data normal. Maka pengujian beda 2 rerata kadar histamin plasma sebelum perlakuan pada kedua kelompok menggunakan uji t. Hasil pengujian beda 2 rerata tersebut menghasilkan nilai probabilitas $P=0,417$ yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna antara kadar histamin plasma sebelum perlakuan pada kedua kelompok tersebut.

Kadar histamin plasma pada kelompok kontrol pada saat sudah memenuhi kriteria pulang memiliki rerata sebesar 0,6248 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 0,291. Sementara kadar histamin plasma pada kelompok perlakuan memiliki rerata sebesar 0,657 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 0,311. Kadar histamin plasma pada kelompok kontrol dan perlakuan setelah memenuhi kriteria pulang memiliki berdistribusi normal. Maka pengujian beda 2 rerata kadar histamin plasma sesudah perlakuan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dapat menggunakan uji beda 2 rerata dengan uji t.

Tabel 2. Hasil kadar pemeriksaan histamin plasma dan penurunannya pada kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	Kadar histamin plasma			
	Pre	Post	P	Δ (pre-post)
Kontrol	4,0017±1,51	0,6248±0,291	0,448 ^b	3,376±1,606
Perlakuan	4,646±2,62	0,657±0,311	0,467 ^b	3,988±2,739
P	0,417 ^a	0,808 ^a		0,462 ^a

Keterangan: Kadar histamin plasma dideskripsikan dengan rerata±SD, nilai negatif pada Δ (pre-post) berarti peningkatan, nilai positif berarti penurunan.

^auji beda 2 rerata kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas (*independent t-test*).

^buji beda 2 rerata kelompok berpasangan lulus syarat normalitas (*pair t-test*).

Hasil pengujian beda 2 rerata tersebut memiliki probabilitas $P=0,808$ yang berarti tidak ada perbedaan bermakna kadar histamin plasma sesudah perlakuan pada kedua kelompok tersebut.

Pengujian beda 2 rerata kadar histamin plasma sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol menggunakan uji t untuk sampel berpasangan. Hasil pengujian beda 2 rerata kadar histamin plasma sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol tersebut mendapatkan nilai probabilitas $P=0,448$. Hal itu berarti tidak ada perbedaan bermakna kadar histamin plasma sebelum dan sesudah pada kelompok kontrol. Jadi setelah perlakuan kadar histamin plasma pada kelompok kontrol menurun walaupun penurunan tersebut tidak bermakna.

Kadar histamin plasma sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan diuji beda menggunakan uji t untuk sampel berpasangan. Hasil pengujian beda 2 *mean* tersebut mendapatkan nilai probabilitas $P=0,467$. Hal ini dapat diartikan bahwa setelah diberi perlakuan, kadar histamin plasma pada kelompok perlakuan mengalami penurunan namun penurunan tersebut tidak bermakna.

Variabel penurunan kadar histamin plasma/delta (Δ) histamin merupakan selisih kadar histamin plasma sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan. Maka apabila rata-rata variabel perubahan (delta) itu positif menunjukkan adanya penurunan setelah perlakuan, dan sebaliknya jika rata-rata variabel perubahan (delta) itu negatif berarti setelah perlakuan variabel itu mengalami peningkatan.

Delta kadar histamin plasma pada kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata sebesar 3,376 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 1,606. Sedangkan pada kelompok perlakuan nilai variabel Δ -histamin memiliki rata-rata sebesar 3,988 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 2,739. Variabel Δ -histamin pada kedua kelompok memiliki distribusi data normal, sehingga uji beda 2 *mean* variabel Δ -histamin pada kelompok kontrol dan perlakuan digunakan uji t untuk sampel independen. Hasil pengujian beda 2 *mean* variabel Δ -histamin

menunjukkan nilai probabilitas $P=0,462$ yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna antara variabel Δ -histamin pada kedua kelompok tersebut.

Tabel 3. Hasil pengukuran variasi APE pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Kelompok	n	Rerata (SD)	P
Kontrol	15	30,400±10,217	0,501
Perlakuan	15	28,126±7,886	

Keterangan: uji beda dilakukan menggunakan *independent t-test*

Hasil rerata variasi APE pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3. Rerata variasi APE pada kelompok kontrol adalah 30,400±10,217%, sedangkan pada kelompok perlakuan 28,126±7,886%. Variabel variasi APE pada kedua kelompok memiliki distribusi data normal, sehingga uji beda dilakukan menggunakan uji t untuk sampel independen. Uji beda terhadap variasi APE kedua kelompok diperoleh nilai $P=0,501$, yang berarti tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok.

Tabel 4. Hasil perhitungan lama rawat inap pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Kelompok	n	Rerata (SD)	P
Kontrol	15	6,400±2,292	0,936
Perlakuan	15	6,333±2,193	

Keterangan: uji beda dilakukan menggunakan *independent t-test*.

Hasil perhitungan lama rawat inap kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 4. Rerata lama rawat inap pada kelompok kontrol 6,400±2,292 hari, sedangkan pada kelompok perlakuan 6,333±2,193 hari. Data lama rawat inap kedua kelompok berdistribusi normal, uji beda dilakukan menggunakan uji t untuk sampel independen. Dilakukan uji beda terhadap lama rawat inap kedua kelompok, diperoleh nilai $P=0,93$, berarti lama rawat inap tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara dua kelompok.

PEMBAHASAN

Asma eksaserbasi akut memerlukan tindakan medis yang cepat karena jika tidak tertangani dengan baik dapat menimbulkan berbagai macam akibat hingga kematian. Penatalaksanaan asma eksaserbasi akut saat ini sudah memiliki pedoman yang baik, namun tetap meningkatnya jumlah penderita asma eksaserbasi akut mempertanyakan

apakah diperlukan obat tambahan untuk membantu percepatan perbaikan klinis. Curcumin yang merupakan zat aktif pada turmeric, pada beberapa penelitian terbukti dapat menekan inflamasi pada asma baik melalui penghambatan jalur NF- κ B maupun melalui efeknya sebagai *mast cell stabilizer*.¹² Pemberian curcumin pada kelompok perlakuan diharapkan dapat menurunkan kadar histamin plasma, mengurangi variasi APE, dan mempercepat lama rawat inap.

Asma eksaserbasi akut memerlukan tindakan medis yang cepat karena jika tidak tertangani dengan baik dapat menimbulkan berbagai macam akibat hingga kematian. Penatalaksanaan asma eksaserbasi akut saat ini sudah memiliki pedoman yang baik, namun tetap meningkatnya jumlah penderita asma eksaserbasi akut mempertanyakan apakah diperlukan obat tambahan untuk membantu percepatan perbaikan klinis. Curcumin yang merupakan zat aktif pada turmeric, pada beberapa penelitian terbukti dapat menekan inflamasi pada asma baik melalui penghambatan jalur NF- κ B maupun melalui efeknya sebagai *mast cell stabilizer*.^{10,13} Pemberian curcumin pada kelompok perlakuan diharapkan dapat menurunkan kadar histamin plasma, mengurangi variasi APE, dan mempercepat lama rawat inap.

Penelitian ini melibatkan 30 subjek penelitian yang terdiri dari 7 orang laki-laki (23,33%) dan 23 orang perempuan (76,66%) menunjukkan bahwa subjek penelitian penderita asma perempuan lebih banyak dibandingkan dengan subjek laki-laki. Hasil tersebut sesuai dengan jurnal oleh Subbarao P tahun 2008 yang menyatakan bahwa asma lebih sering terjadi pada wanita.¹⁴ Penelitian oleh Raharjo AF tahun 2013 yang dilakukan di RSUD Moewardi Surakarta juga didapatkan penderita asma perempuan (63,64%) lebih banyak dibandingkan laki-laki (36,36%).¹⁵ Penelitian Nugroho PI tahun 2013 di RSUD Moewardi Surakarta menunjukkan hasil yang sama bahwa penderita asma perempuan (60%) lebih banyak dibandingkan penderita laki-laki (40%).¹¹ Penelitian oleh Candrawati tahun 2016 di RSUD dr. Soetomo Surabaya mengenai tingkat kontrol asma

juga didapatkan penderita asma lebih banyak pada perempuan (56,4%) dibanding laki-laki (43,6%).¹⁶

Penelitian di Korea menunjukkan asma 3x lebih banyak pada anak laki-laki sebelum usia 10 tahun, dan prevalensi ini berubah pada dekade 3 dan 4, yaitu asma 1,5–1,6 kali lebih banyak pada perempuan. Studi cross-sectional oleh *European Respiratory Health Survey* yang melibatkan 16 negara menyatakan insidensi asma 0,56 kali lebih rendah pada perempuan usia 5-10 tahun, dan meningkat menjadi 5,91 kali lebih tinggi pada dekade 4. Perubahan ini berkaitan dengan kaliber jalan napas dan fungsi paru pada laki-laki lebih besar dibanding perempuan. Perempuan juga lebih sensitif terhadap faktor lingkungan seperti asap rokok, debu, dan paparan alergen lainnya. Faktor hormon juga berpengaruh terhadap kejadian asma pada perempuan di usia dewasa.¹⁶

Rerata umur semua subjek pada penelitian ini adalah 36,96 \pm 6,45 tahun. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian Raharjo pada tahun 2013 di Surakarta menunjukkan rerata umur penderita asma *scar* BCG negatif 37,73 \pm 7,09 tahun dan *scar* BCG positif 37,22 \pm 6,02 tahun.¹⁵ Penelitian epidemiologi asma di Indonesia tahun 2011 menunjukkan rerata usia pasien asma dewasa adalah 35,6 tahun. Subjek penelitian oleh Estika tahun 2013 tentang hubungan kadar adiponektin dan derajat keparahan asma juga memiliki rerata usia 36,63 tahun.¹⁷

Rerata IMT subjek penelitian ini adalah 25,68 \pm 2,92 kg/m², untuk masing-masing kelompok juga tidak ada perbedaan bermakna, menggambarkan IMT kedua kelompok homogen. Hasil tersebut sama dengan rerata IMT penelitian oleh Ford tahun 2004 yang didapatkan rerata IMT 26,4 kg/m².¹⁸ Rerata BMI subjek penelitian ini termasuk pada kategori obesitas derajat I (25-29,9). Obesitas merupakan salah satu faktor morbiditas pada pasien asma. Sejumlah studi *cross-sectional* menyatakan asma lebih sering terjadi pada pasien dengan obesitas. Obesitas juga memperburuk tingkat kontrol asma, hal ini dikaitkan dengan kondisi lain yang berhubungan dengan obesitas seperti *gastroesophageal reflux disease*

(GERD) dan *obstructive sleep apneu* (OSA). Obesitas dan asma juga dikaitkan dengan leptin. Leptin lebih meningkat pada wanita, dan berhubungan dengan peningkatan protein fase akut dan sitokin-sitokin proinflamasi.¹⁹

Tingkat pendidikan subjek penelitian ini baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan didapatkan lebih banyak pada pendidikan SD. Penelitian oleh Eagan tahun 2004 mengenai tingkat pendidikan pada asma juga menyebutkan bahwa tingkat pendidikan yang rendah juga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya asma.²⁰ Tingkat pendidikan mempengaruhi terjadinya eksaserbasi asma, tingkat kepatuhan seseorang dalam pengobatan. Penderita dengan tingkat pendidikan rendah cenderung lebih sulit didukasi untuk menghindari pencetus, saat dilatih menggunakan sediaan inhalasi, dan kepatuhan seseorang dalam rutinitas pengobatan. Riwayat pengobatan pada subjek penelitian ini baik kontrol maupun perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Masing-masing kelompok ada yang hanya menggunakan pelega saja, dan ada yang menggunakan pelega dan pengontrol.

Kadar normal histamin plasma pada pasien normal atau pada penderita asma tidak dalam eksaserbasi <1 ng/ml. Rerata kadar histamin plasma pada subjek penelitian ini terjadi peningkatan baik pada kelompok kontrol maupun pada kelompok perlakuan, dan peningkatannya tidak begitu jauh berbeda. Kadar histamin pada subjek penelitian ini sesuai teori bahwa kadar histamin plasma pada asma eksaserbasi akut akan meningkat, karena histamin tersimpan dalam granula sel mast dan akan keluar jika terjadi degradasi sel mast.²¹

Curcumin adalah zat yang memberi warna kuning pada *turmeric*, akar tanaman *Curcuma longa*.¹³ Kemampuan curcumin sebagai antiinflamasi berhubungan dengan kemampuannya dalam inhibisi aktivasi NF- κ B dengan cara menghambat aktivasi IKK, menghambat fosforilasi dan degradasi I κ B, dan menghambat translokasi NF- κ B dari sitoplasma ke nukleus.^{13,22} Rerata kadar histamin plasma setelah perlakuan pada kelompok kontrol dan kelompok

perlakuan menurun dibanding sebelum perlakuan. Hal ini sesuai dengan teori bahwa pemberian kortikosteroid maupun curcumin dapat menurunkan kadar histamin plasma. Kadar histamin plasma pada kelompok perlakuan setelah diberi curcumin lebih rendah dibanding kelompok kontrol, walaupun tidak berbeda bermakna. Penurunan kadar histamin plasma kelompok perlakuan juga lebih banyak dibanding kelompok kontrol. Hasil tersebut sesuai dengan harapan teori bahwa pemberian curcumin dapat menurunkan kadar histamin pada kelompok perlakuan lebih besar dibanding kelompok kontrol.

Penelitian oleh Li dkk tahun 2013 yaitu pemberian curcumin 50 mg/kgBB pada tikus yang mengalami anafilaksis terbukti dapat mengurangi kadar histamin dan leucotriene C4 (LTC4).²³ Micucci dkk tahun 2013 juga melakukan penelitian pemberian curcumin dengan dosis 200 mg/kgBB/hari selama 28 hari pada tikus meneliti curcumin pada tikus dan didapatkan penurunan kadar histamin.²⁴ Sedangkan hasil penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pengaruh curcumin terhadap penurunan histamin, hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya. Ketidaksesuaian tersebut karena lama pemberian curcumin yang terlalu singkat yaitu hanya selama rawat inap dan karena dosis yang diberikan lebih rendah. Hal lain yang dapat mempengaruhi penurunan kadar histamin adalah adanya faktor komorbid lainnya seperti infeksi yang pada penelitian ini tidak dievaluasi, sehingga penurunan kadar histaminnya tidak bermakna.

Variasi APE pada kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol walaupun tidak berbeda signifikan. Hasil tersebut sesuai dengan teori bahwa pada asma eksaserbasi akut jika pelepasan histamin dihambat, kadar histamin plasma menurun, maka bronkokonstriksi pada penderita asma eksaserbasi akut juga berkurang dan keluhan klinis juga membaik.

Penelitian oleh Abidi dkk tahun 2014 pada pasien asma bronkial dengan pemberian curcumin 2x500 mg selama 30 hari sebagai terapi tambahan menunjukkan perbaikan gejala dan peningkatan faal paru yaitu VEP₁ dibanding yang tidak diberi

curcumin.⁴ Hasil penelitian ini variasi APE yang lebih rendah pada kelompok kontrol tapi perbedaannya tidak bermakna ini kurang sesuai dengan penelitian sebelumnya, hal ini karena lama pemberian curcumin yang singkat dibanding penelitian sebelumnya yang diberikan selama 30 hari.

Lama rawat inap pada kelompok perlakuan sedikit lebih cepat dibanding kelompok kontrol meskipun tidak berbeda bermakna. Hal ini sesuai dengan harapan teori bahwa pemberian curcumin dapat membantu mengurangi gejala, memperbaiki faal paru yang berdampak dengan lama rawat inap yang lebih cepat. Belum ada penelitian sebelumnya yang menghubungkan pemberian curcumin dengan lama rawat inap. Perbedaan lama rawat inap yang tidak bermakna bisa disebabkan karena faktor subjektifitas keluhan penderita.

Curcumin sebagai antiinflamasi diharapkan dapat menekan inflamasi yang dalam penelitian ini diwakilkan oleh kadar histamin plasma. Berkurangnya proses inflamasi akan memberi efek perbaikan fungsi paru yang ditandai dengan rendahnya variasi APE dan cepatnya perbaikan klinis sehingga lama rawat inap juga dapat dipercepat. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan teori, dimana penurunan kadar histamin plasma, rendahnya variasi APE, dan percepatan lama rawat inap pada kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol.

Ketidaksesuaian hasil penelitian ini dibandingkan dengan penelitian sebelumnya dikarenakan lama terapi yang terlalu singkat dan dosis yang kurang optimal sehingga penurunan kadar histamin plasma tidak bermakna. Penurunan kadar histamin yang tidak bermakna juga berefek terhadap variasi APE dan lama rawat inap, dimana variasi APE dan lama rawat inap pada penelitian ini juga tidak berbeda bermakna.

KESIMPULAN

Pemberian curcumin 4x550 mg/hari/orang selama rawat inap dapat menurunkan kadar histamin plasma penderita asma eksaserbasi akut, tetapi tidak berbeda bermakna jika dibandingkan kontrol.

Pemberian curcumin 4x550 mg/hari/orang selama rawat inap dapat menurunkan variasi APE penderita asma eksaserbasi akut tetapi tidak berbeda bermakna jika dibandingkan kontrol. Pemberian curcumin 4x550 mg/hari/orang selama rawat inap dapat menurunkan lama rawat inap penderita asma eksaserbasi akut, tetapi tidak berbeda bermakna jika dibandingkan kontrol. Pemberian curcumin 4x550 mg selama rawat inap belum dapat dikatakan terbukti sebagai antiinflamasi.

Saran yang dapat diberikan untuk mengetahui signifikansi tingkat yang lebih baik mengenai pengaruh curcumin terhadap kadar histamin plasma, variasi APE, dan lama rawat inap penderita asma eksaserbasi akut sebaiknya dilakukan evaluasi terhadap faktor komorbid dan faktor pencetus selama perawatan. Dalam pemberian curcumin perlu mempertimbangkan dosis dan lama pemberian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Eder W, Ege MJ, Mutius EV. The asthma epidemic. *The England Journal of Medicine*. 2006;355:2226-35.
2. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson, CA. 2012. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the united states. *US Department of Health and Human Services*. 2012;94:1-8.
3. Sondik E, Madans J. National surveillance of asthma-United States: 2001-2010. *Centers for Disease Control and Prevention*. 2012;3:1-67.
4. Abidi A, Gupta S, Agarwal M, Bhalla HL, Saluja, M. 2014. Evaluation of efficacy of curcumin as add-on therapy in patient of bronchial asthma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8:19-24.
5. Barnes. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Rev Immunol*. 2008;8:183-92.
6. Weinberger ES, Cockrill, B, Mandel J. Asthma. In: Weinberger ES, Cockrill, B, Mandel J, editors. *Principles Pulmonary Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.p. 74-90.

7. Quanjer PH, Lebowitz MD, Greg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendation of a working party of the european respiratory society. *European Respiratory Journal*. 1997;10:2-8.
8. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2006.
9. Karaman M, Firinci F, Cilaker S, Uysal P, Tugyan K, Yilmaz O. Anti-inflammatory effects of curcumin in a murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol*. 2012;40:210-14.
10. Finn DF, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers. *British Journal of Pharmacology*. 2013;170:23-37.
11. Nugroho PI. Pengaruh pemberian zink pada nilai control asma, volume ekspirasi paksa detik pertama, jumlah eosinofil, dan netrofil sputum penderita asma. Tesis. RSUD Dr. Moewardi Surakarta. 2013.
12. Kurup VP, Barrios CS. Immunomodulatory effect of curcumin in allergy. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52:1031-39.
13. Joe B, Vijaykumar M, Lokesh R. Biological properties of curcumin cellular and molecular mechanism of action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2004;44:97-111.
14. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears M. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;9:181-90.
15. Raharjo AF. Pengaruh vaksinasi BCG terhadap kadar IFN- γ , eosinofil sputum, dan VEP-1% pada penderita asma. Tesis. RSUD Dr. Moewardi Surakarta. 2013.
16. Choi I S. Gender specific asthma treatment. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3:74-80.
17. Estika W, Iskandar H. Hubungan kadar adiponektin dengan derajat keparahan asma dan obstruksi saluran napas. *Indonesian Journal Of Chest Critical And Emergency Medicine*. 2014;1:17-20.
18. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *European Respiratory Journal*. 2004;24:740-4.
19. Sood A, Ford ES, Camago CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006;61:300-5.
20. Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bake PS. The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms. *Respir Med*. 2004;98:730-6.
21. Hart, P. Regulation of the inflammatory response in asthma by mast cell products. *Immunology and cell biology*. 2001;79:149-53.
22. Kim DH, Phillips JF, Lockey FL. Oral curcumin supplementation in patient with atopic asthma. *Allergy Rhinol*. 2011;2:1-3.
23. Li X, Lu Y, Son JK, Lee SH, Chang HW. Curcumin inhibits the activation of immunoglobulin e-mediated mast cells and passive systemic anaphylaxis in mice by reducing serum eicosanoid and histamine levels. *Biomol Ther*. 2014;22:27-34.
24. Micucci M, Aldini R, Cevenini M, Colliva C, Spinozzi S, Roda G. Curcuma longa L. as a therapeutic agent in intestinal motility disorders: safety profile in mouse. *Plos One*. 2013;8:1-13.