

JURNAL  
**RESPIROLOGI**  
INDONESIA

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



Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat

Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP<sub>1</sub>, dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi

Perbedaan Ekspresi miRNA- 126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh

Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa

Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun

Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review*

# 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 1, Januari 2020

---

## DAFTAR ISI

---

### Artikel Penelitian

- Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat 1  
*Imelda Nita Saputri, Eva Lydia Munthe*
- Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP<sub>1</sub>, dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi 11  
*Hesti Nila Mayasari, Suradi, Ana Rima Setijadi*
- Perbedaan Ekspresi miRNA- 126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh 19  
*Yulia Kartina, Susanthi Djajalaksana, Iin Noor Chozin, Harun Al Rasyid*
- Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa 28  
*Jubilette Windy Hutabarat, Nuryunita Nainggolan, Amira Permatasari Tarigan, Putri Eyanoer*
- Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun 34  
*Ririn Astuty Ningsih, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Flora Ekasari, Sita Laksmi Andarini,*
- Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik 43  
*Mariska Pangaribuan, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Rochsismandoko  
Dicky Soehardiman, Ratnawati, Fathiyah Isbaniah, Erlang Samoedro*
- ### Tinjauan Pustaka
- Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review* 53  
*Anni Fithriyatul Mas'udah, Terry Yuliana Rahadian Pristya*

# Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP<sub>1</sub> dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi

Hesti Nila Mayasari, Suradi, Ana Rima Setijadi

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, RSUD dr. Moewardi, Surakarta

## Abstrak

**Latar belakang:** Asma merupakan inflamasi saluran napas kronik dengan manifestasi interaksi kompleks antara sel dan mediator molekuler. Penatalaksanaan asma bertujuan untuk mendapatkan asma dalam keadaan terkontrol. Pemberian terapi tambahan pada keadaan ini diperlukan untuk mengontrol asma. Quercetin sebagai terapi tambahan dapat memperbaiki gejala klinis dan fungsi paru.

**Metode:** Uji klinis eksperimental pre-test dan post-test design dilakukan terhadap 34 penderita asma di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada tanggal 6 Oktober–10 Desember 2018. Subjek kelompok perlakuan (n=17) diberikan quercetin 1x500 mg per hari selama 28 hari, kelompok kontrol (n=17) hanya mendapatkan terapi standar asma. Penurunan inflamasi saluran napas berdasarkan presentasi kadar IL-5 plasma dan kadar eosinofil darah. Perbaikan fungsi paru menggunakan %VEP<sub>1</sub> dan perbaikan klinis dengan skor ACT.

**Hasil:** Quercetin menurunkan inflamasi saluran napas penderita asma dibuktikan dengan penurunan IL-5 plasma pada kelompok perlakuan secara signifikan tetapi tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, penurunan rerata kadar eosinofil darah pada kelompok perlakuan signifikan. Quercetin terbukti memperbaiki fungsi paru dengan perbaikan %VEP<sub>1</sub> pada kelompok perlakuan secara signifikan tetapi tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Quercetin terbukti memperbaiki fungsi paru dengan perbaikan skor ACT pada kelompok perlakuan secara signifikan.

**Kesimpulan:** Pemberian quercetin secara signifikan menurunkan inflamasi berdasarkan penurunan kadar eosinofil darah, perbaikan fungsi paru dan perbaikan klinis. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 11-8*)

**Kata kunci:** Quercetin, asma, IL-5 plasma, eosinofil darah, %VEP<sub>1</sub>

## The Effect of Quercetin on Plasma Interleukin-5, Blood Eosinophil Absolute, %FEV<sub>1</sub>, and Clinical Improvement of Asthma Allergy Patient

### Abstract

**Backgrounds:** Asthma is a chronic airway inflammation which is a manifestation of complex interactions between cells and molecular mediators. The aims asthma management is to reach asthma in controlled state. Providing an additional therapy in these circumstances is necessary to control asthma. Quercetin as an adjunctive therapy in asthma therapy may improve clinical symptoms and lung function.

**Methods:** Experimental clinical trials of pretest of and posttest design were conducted on 34 patient's asthma at Dr. Moewardi Hospital Surakarta in 6 October–10 December 2018. Subject of treatment group (n= 17) was given quercetin 500 mg per day within 28 days, the control group (n=17) received only standar therapy asthma. Decreased airway inflammation was assessed based on the percentage of blood eosinophil and IL-5. Clinical improvement was assessed by ACT score while lung function used FEV<sub>1</sub>.

**Results:** Quercetin decreased the inflammatory airways in patients with asthma evidenced by significant decrease in plasma IL-5 of treatment groups but no significant differences between treatment and control group, the mean decrease of blood eosinophil in the treatment group was significant. Quercetin improved lung function with decrease FEV<sub>1</sub> of treatment groups but no significant differences between treatment and control group and there was a clinical improvement with significant ACT score enhancement in the treatment group.

**Conclusion:** The administration of quercetin significantly reduced inflammation based on decreased levels of eosinophils. There are improvement of lung function and clinical symptoms after quercetin. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 11-8*)

**Keywords:** Quercetin, asthma, IL-5 plasma, blood eosinophil, FEV<sub>1</sub>

---

**Korespondensi:** Hesti Nila Mayasari  
**Email:** hestymayasari79@gmail.com

## PENDAHULUAN

Asma timbul akibat interaksi faktor pejamu dan lingkungan.<sup>1-4</sup> Asma alergi adalah fenotipe asma yang paling mudah dikenali. Pencetus serangan asma dapat disebabkan oleh sejumlah faktor antara lain alergen, virus, atau zat iritan yang dapat menginduksi respons inflamasi. Proses inflamasi terjadi diseluruh saluran napas terutama lapisan submukosa ditandai infiltrasi sel inflamasi yang berasal dari aktivasi dan penarikan sel inflamasi. Proses ini melibatkan eosinofil, neutrofil, limfosit T, sel epitel, sel mast dan sel limfosit B. Sel Th2 mensekresi interleukin (IL)-4, IL-5, IL-9 dan IL-13. Interleukin-5 merupakan sitokin yang berperan pada produksi, maturasi, aktivasi dan menjaga kelangsungan hidup eosinofil. Interleukin-5 berperan penting dalam rekrutmen eosinofil darah ke jaringan serta memicu aktivasi eosinofil jaringan yang mengalami inflamasi. Interleukin-5 merangsang inflamasi eosinofilik. Peningkatan jumlah eosinofil pada saluran napas penderita asma berhubungan kuat dengan peningkatan hiperresponsif saluran napas.<sup>5-7</sup>

Quercetin adalah senyawa golongan flavonoid masuk kedalam kategori flavonol. Quercetin memiliki efek menghambat peroksidase lipid, agregasi trombosit, menjaga permeabilitas kapiler dan merangsang biogenesis mitokondria. Peran quercetin pada asma sebagai antiinflamasi, antioksidan dan antimikroba. Efek antiinflamasi dengan cara mempengaruhi transkripsi gen inflamasi melalui jalur pensinyalan dengan menghambat aktivitas enzim. Penelitian pemberian quercetin pada penderita asma persisten dan asma atopik terbukti dapat menurunkan jumlah eosinofil darah, dan menurunkan kadar IgE darah.<sup>8,9</sup>

Mekanisme quercetin menurunkan IL-5 pada tingkat mRNA dengan menurunkan regulasi gen serta mengganggu ikatan DNA dan menghambat transkripsi pada *nuclear factor kappa beta* (NFκβ). Quercetin mencegah translokasi NFκβ dari sitoplasma ke dalam nukleus dengan menghambat fosforilasi dan aktivasi IKK. Quercetin secara tidak langsung menghambat inflamasi dengan

meningkatkan aktifitas *peroxisome proliferator-activated receptor-γ* (PPARγ) antagonis NFκβ atau aktivator protein-1 (AP-1) mengaktifkan transkripsi gen inflamasi.<sup>9,10-12</sup>

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dan membuktikan pengaruh pemberian quercetin sebagai terapi tambahan pada terapi standar penderita asma. Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan manfaat quercetin sebagai terapi tambahan pada penderita asma dalam menurunkan inflamasi dan memperbaiki gejala obstruksi saluran napas meningkatkan kontrol asma.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian uji klinis eksperimental dengan rancangan *case group pretest- posttest* pada subjek perlakuan dan kontrol. Penelitian ini dilakukan di poli paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Oktober 2018 sampai memenuhi besar sampel. Sampel penelitian adalah penderita asma alergi yang tidak dalam eksaserbasi di poliklinik paru RSUD dr. Moewardi pada bulan Oktober 2018 sampai besar sampel terpenuhi. Pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu memilih subjek penelitian yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.

Kriteria inklusi yaitu pasien asma alergi umur ≥18 tahun, riwayat atopi pada pasien atau keluarga, penderita asma alergi tidak dalam eksaserbasi yang telah terdiagnosis secara klinis, bersedia mengisi kuesioner dengan lengkap dan benar serta bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi yaitu penderita asma alergi mengalami eksaserbasi atau mendapat kortikosteroid oral selama 4 minggu, memiliki klinis gangguan hati berat (ditandai sklera ikterus, perut membesar, air kencing berwarna kuning kemerahan, mual, muntah, badan lemah dan nafsu makan menurun) atau memiliki klinis gangguan ginjal berat (ditandai konjunktiva pucat, mual, muntah, badan lemah, bengkak seluruh tubuh, sesak napas, kulit kering dan gatal seluruh tubuh). Kriteria diskontinu

yaitu penderita asma alergi mengundurkan diri atau meninggal dunia, mengalami efek samping berat quercetin antara lain gangguan ginjal berat selama penelitian berlangsung dan mengalami eksaserbasi berat.

Peneliti menilai kadar IL-5 plasma, kadar eosinofil darah, nilai %VEP<sub>1</sub> dan penilaian skor *asthma control test* (ACT) untuk melihat perbaikan klinis pada penderita asma alergi setelah pemberian quercetin dosis 500 mg per hari. Analisis data dilakukan dengan memakai *SPSS version 21* dan penyajian data menggunakan *Microsoft Office 2007*. Batas kemaknaan nilai  $P \leq 0,05$  yaitu bermakna.

## HASIL

Jumlah sampel sekitar 34 pasien asma alergi yang sesuai dengan kriteria inklusi. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		P
	Perlakuan	Kontrol	
Jenis Kelamin (P/L)			
Perempuan	12 (70,6%)	11 (64,7%)	0,714 <sup>1</sup>
Laki-laki	5 (29,4%)	6 (35,3%)	
Usia	49,76±14,23	53,88±17,48	0,457 <sup>3</sup>
Pendidikan			
SD	4 (23,5%)	1 (5,9%)	0,913 <sup>2</sup>
SMP	2 (11,8%)	3 (17,6%)	
SMA	3 (17,6%)	7 (41,2%)	
PT	8 (47,1%)	6 (35,3%)	
Pekerjaan			
Tidak Bekerja	9 (52,9%)	14 (82,4%)	0,067 <sup>1</sup>
Bekerja	8 (47,1%)	3 (17,6%)	
Status Gizi (IMT)			
Gizi Kurang	1 (5,9%)	1 (5,9%)	0,352 <sup>2</sup>
Gizi Normal	6 (35,3%)	9 (52,9%)	
BB Berlebih	10 (58,8%)	7 (41,2%)	
Derajat kontrol asma			
Tidak Terkontrol	7 (41,2%)	3 (17,6%)	0,132 <sup>1</sup>
Terkontrol Sebagian	10 (58,8%)	14 (82,4%)	
Terkontrol Baik	0 (0%)	0 (0%)	
Derajat Obstruksi			
Normal	13 (76,5%)	14 (82,4%)	0,624 <sup>2</sup>
Ringan	3 (17,6%)	3 (17,6%)	
Sedang	1 (5,9%)	0 (0%)	
Berat	0 (0%)	0 (0%)	

Ket: <sup>1</sup>Uji *Chi Square/Fisher Exact Test*; <sup>2</sup>Uji *Mann Whitney*; <sup>3</sup>Uji *Independen t test*; SD=sekolah dasar, SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas; PT=perguruan tinggi; IMT=indeks massa tubuh

Variabel karakteristik subjek penelitian ini diukur pada masing-masing kelompok dan dibandingkan untuk mendeteksi homogenitas variabel karakteristik dimaksud sebagai syarat kelayakan prosedur penelitian uji klinis. Hasil analisis homogenitas menunjukkan bahwa semua variabel

karakteristik kategorikal memiliki proporsi yang tidak berbeda antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Hasil uji statistik tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna pada karakteristik penderita asma alergi berdasarkan jenis kelamin antara dua kelompok ( $P=0,714$ ), berdasarkan usia antara kedua kelompok ( $P=0,457$ ), berdasarkan tingkat pendidikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $P=0,913$ ), berdasarkan status pekerjaan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $P=0,067$ ), berdasarkan status gizi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $P=0,352$ ), berdasarkan derajat kontrol asma antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $P=0,132$ ) dan berdasarkan derajat obstruksi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $P=0,624$ ).

Kadar IL-5 plasma (pg/ml) diukur sebelum diberikan perlakuan dan setelah diberikan perlakuan pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol.

Tabel 2. Kadar IL-5 Plasma Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	IL-5 Pretest	IL-5 Posttest	P	Selisih
Perlakuan	0,044±0,050	0,021±0,011	0,049 <sup>2</sup>	-0,023±0,049
Kontrol	0,039±0,042	0,034±0,041	0,398 <sup>2</sup>	-0,006±0,046
P	0,971 <sup>1</sup>	0,354 <sup>1</sup>		0,489 <sup>1</sup>

Ket: <sup>1</sup>Uji *Mann-Whitney* <sup>2</sup>Uji *Wilcoxon* IL=interleukin

Pada kelompok perlakuan, sebelum diberikan quercetin 1x500 mg didapatkan kadar IL-5 plasma memiliki rerata 0,044±0,050. Sedangkan pada kelompok kontrol sebelum diberikan perlakuan terapi standar asma didapatkan kadar IL-5 plasma memiliki rerata 0,034±0,041 (Tabel 2). Tidak ada perbedaan yang bermakna kadar IL-5 plasma sebelum perlakuan pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $P=0,971$ ).

Pada kelompok perlakuan, setelah diberikan perlakuan quercetin 1x500 mg selama 28 hari didapatkan kadar IL-5 plasma memiliki rerata 0,021±0,011. Sedangkan kelompok kontrol setelah diberikan perlakuan terapi standar asma selama 28 hari didapatkan kadar IL-5 plasma memiliki rerata 0,034±0,041. Setelah pemberian terapi tambahan quercetin pada kelompok perlakuan terdapat penurunan yang bermakna kadar IL-5 plasma ( $P=0,049$ ). Sementara pada kelompok kontrol,

setelah pemberian terapi standar asma terdapat penurunan kadar IL-5 plasma namun tidak bermakna ( $P=0,398$ ).

Perubahan kadar IL-5 plasma (delta IL-5 plasma) merupakan selisih jumlah kadar IL5 plasma sebelum perlakuan dengan kadar IL-5 plasma setelah perlakuan. Delta IL-5 plasma pada kelompok perlakuan memiliki nilai  $-0,023\pm 0,049$  berarti pada kelompok perlakuan IL-5 plasma mengalami penurunan setelah perlakuan. Sementara pada kelompok kontrol delta IL-5 plasma memiliki rerata  $-0,006\pm 0,046$  juga mengalami penurunan setelah mendapatkan perlakuan terapi standar asma. Meskipun tidak bermakna secara statistik ( $P=0,489$ ) dapat dilihat bahwa penurunan IL-5 plasma kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kelompok kontrol yang menunjukkan quercetin dapat berperan menurunkan kadar IL-5 plasma pada penderita asma alergi.

Kadar eosinofil darah (mikro liter) diukur sebelum diberikan perlakuan dan setelah perlakuan baik pada kelompok perlakuan dan kontrol (Tabel 3).

Tabel 3. Kadar Eosinofil Darah Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Eosinofil Pretest	Eosinofil Posttest	P	Selisih
Perlakuan	3,71±2,62	2,54±1,88	0,040 <sup>3</sup>	-1,18±2,17
Kontrol	4,86±3,73	5,58±4,10	0,267 <sup>2</sup>	0,72±2,75
P	0,459 <sup>1</sup>	0,012 <sup>1</sup>		0,019 <sup>1</sup>

Ket: <sup>1</sup> Uji Mann Whitney <sup>2</sup> Uji Wilcoxon <sup>3</sup> t-test dependent

Pada kelompok perlakuan, sebelum diberikan quercetin 1x500 mg didapatkan kadar eosinofil darah memiliki rerata  $3,71\pm 2,62$  sedangkan kelompok kontrol sebelum perlakuan terapi standar asma didapatkan nilai kadar eosinofil darah memiliki rerata  $4,86\pm 3,73$ . Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebelum perlakuan ( $P=0,459$ ).

Pada kelompok perlakuan, setelah diberikan quercetin 1x500 mg selama 28 hari didapatkan nilai kadar eosinofi darah memiliki rerata  $2,54\pm 1,88$  sedangkan kelompok kontrol setelah perlakuan terapi standar asma didapatkan rerata kadar eosinofil darah  $5,58\pm 4,10$ . Terdapat perbedaan yang bermakna kadar eosinofil darah antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah perlakuan

( $P=0,012$ ). Setelah diberikan terapi tambahan quercetin 1x500 mg selama 28 hari pada kelompok perlakuan, kadar eosinofil darah cenderung menurun secara bermakna ( $P=0,040$ ). Pada kelompok kontrol, setelah diberikan terapi standar asma kadar eosinofil darah cenderung meningkat meskipun tidak bermakna ( $P=0,267$ ).

Delta kadar eosinofil darah pada kelompok perlakuan memiliki nilai  $-1,18\pm 2,17$  sedangkan delta kadar eosinofil darah kelompok kontrol memiliki nilai  $0,72\pm 2,75$ . Terdapat pengaruh yang bermakna penurunan kadar eosinofil darah pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol ( $P=0,019$ ).

Pada kelompok perlakuan, sebelum diberikan quercetin 1x500 mg didapatkan nilai %VEP<sub>1</sub> memiliki rerata  $62,57\pm 23,76$  sedangkan kelompok kontrol sebelum perlakuan terapi standar asma didapatkan nilai %VEP<sub>1</sub> memiliki rerata  $76,28\pm 22,53$  (Tabel 4). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebelum perlakuan ( $P=0,094$ ).

Setelah diberikan quercetin 1x500 mg pada kelompok perlakuan didapatkan nilai %VEP<sub>1</sub> memiliki rerata  $78,63\pm 28,11$  sedangkan pada kelompok kontrol setelah perlakuan terapi standar asma didapatkan nilai %VEP<sub>1</sub> memiliki rerata  $88,54\pm 24,27$ . Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah perlakuan ( $P=0,196$ ).

Tabel 4. Nilai %VEP<sub>1</sub> Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	%VEP <sub>1</sub> Pretest	%VEP <sub>1</sub> Posttest	P	Selisih
Perlakuan	62.57±23.76	78.63±28.11	0,001 <sup>3</sup>	16.06±16.25
Kontrol	76.28±22.53	88.54±24.27	0,001 <sup>4</sup>	12.26±11.96
P	0,094 <sup>1</sup>	0,196 <sup>2</sup>		0,502 <sup>2</sup>

Ket: <sup>1</sup> t-test independent; <sup>2</sup> Uji Mann-Whitney; <sup>3</sup> Uji Wilcoxon; <sup>4</sup> t-test dependent; VEP<sub>1</sub>=volume ekspirasi paksa detik pertama

Setelah diberikan terapi tambahan quercetin 1x500 mg selama 28 hari pada kelompok perlakuan, nilai %VEP<sub>1</sub> cenderung meningkat secara signifikan ( $P=0,001$ ). Pada kelompok kontrol, setelah diberikan terapi standar asma nilai %VEP<sub>1</sub> juga meningkat secara signifikan ( $P=0,001$ ). Delta nilai %VEP<sub>1</sub> pada kelompok perlakuan memiliki nilai  $16,06\pm 16,25$  sedangkan delta nilai %VEP<sub>1</sub> kelompok kontrol memiliki nilai  $12,26\pm 11,96$  ( $P=0,502$ ).

Skor ACT dalam penelitian ini digunakan untuk mengukur perbaikan klinis penderita asma. Pada kelompok perlakuan, sebelum diberikan quercetin 1x500 mg didapatkan rerata skor ACT 14,71±4,74 sedangkan pada kelompok kontrol sebelum perlakuan terapi standar asma didapatkan rerata skor ACT 16,59±3,47 (Tabel 5). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebelum perlakuan ( $P=0,321$ ).

Setelah diberikan quercetin 1x500 mg pada kelompok perlakuan didapatkan rerata skor ACT 21,41±3,34 sedangkan pada kelompok kontrol setelah perlakuan terapi standar asma didapatkan rerata skor ACT 21,71±3,08. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah perlakuan ( $P=0,802$ ). Setelah diberikan terapi tambahan quercetin 1x500 mg selama 28 hari pada kelompok perlakuan, skor ACT cenderung meningkat secara bermakna ( $P=0,0001$ ). Pada kelompok kontrol, setelah diberikan terapi standar asma skor ACT juga meningkat secara bermakna ( $P=0,0001$ ).

Tabel 5. Skor ACT Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Skor ACT Pretest	Skor ACT Posttest	P	Selisih
Perlakuan	14,71±4,74	21,41±3,34	0,0001 <sup>1</sup>	6,71±2,66
Kontrol	16,59±3,47	21,71±3,08	0,0001 <sup>1</sup>	5,12±3,04
P	0,321 <sup>2</sup>	0,802 <sup>2</sup>		0,039 <sup>2</sup>

Ket: <sup>1</sup>Uji Wilcoxon; <sup>2</sup>Uji Mann-Whitney; ACT=asthma control test

Delta skor ACT pada kelompok perlakuan memiliki nilai 6,71 ±2,66 sedangkan delta skor ACT kelompok kontrol memiliki nilai 5,12±3,04 ( $P=0,039$ ). Hal ini dapat diartikan bahwa terdapat pengaruh yang bermakna peningkatan skor ACT pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

## PEMBAHASAN

Penatalaksanaan asma bertujuan untuk mencapai keadaan asma terkontrol sehingga kualitas hidup pasien meningkat. Strategi penatalaksanaan asma yaitu dengan cara non-farmakologi dan farmakologi. Penderita asma kadang menunjukkan kondisi gejala klinis tidak terkontrol meskipun telah menggunakan terapi

pengontrol dengan adekuat salah satunya adalah kortikosteroid inhalasi. Hal ini disebabkan cara pemakaian inhaler yang salah sehingga dosis kortikosteroid yang masuk ke dalam saluran napas tidak adekuat. Pemberian terapi tambahan pada keadaan ini diperlukan untuk mengontrol asma salah satunya quercetin yang dapat menurunkan hiperresponsif saluran napas dan menurunkan respons inflamasi dengan menurunkan eosinofil sehingga dapat mengontrol gejala asma.<sup>5,6,8</sup>

Penderita asma lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki sesuai dengan penelitian De Nijs dkk tahun 2013 menyebutkan bahwa penderita asma ditemukan 20% lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki, berhubungan dengan pengaruh hormon estrogen dan setelah pubertas disebabkan kaliber jalan napas lebih kecil.<sup>13</sup>

Nilai rerata usia penderita pada kelompok perlakuan yaitu 49,76±14,23 tahun sedangkan kelompok kontrol rerata usia 53,88±17,48 tahun. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Muharrom tahun 2017 yaitu rerata umur asma 51,31±16,55 tahun.<sup>14</sup>

Sebaran tingkat pendidikan pada subjek penelitian telah homogen sehingga tidak akan mempengaruhi hasil penelitian. Subjek pada kedua kelompok pada penelitian paling banyak tidak bekerja (47,1%). Penelitian Eagen dkk tahun 2004 melaporkan bahwa insidens kumulatif asma lebih banyak dialami pada subjek dengan tingkat pendidikan rendah dan status ekonomi rendah.<sup>15</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan status gizi pada kelompok perlakuan lebih banyak berat badan berlebih. Penelitian Holguin dkk tahun 2013 menyatakan bahwa kejadian asma berkaitan dengan peningkatan IMT dan obesitas karena obesitas mempengaruhi stress oksidatif di saluran napas. Penderita mengalami penurunan kadar *L-arginine* dan peningkatan *asymmetric dimethyl arginine* (ADMA) yang mengganggu produksi *nitric oxide*.<sup>16</sup>

Hasil penelitian menunjukkan penurunan kadar IL-5 plasma pada ( $P=0,049$ ). Kadar IL-5 plasma pada kelompok kontrol sebelum dan



sesudah perlakuan juga menurun tapi tidak bermakna ( $P=0,398$ ). Interleukin-5 *pretest* dan *posttest* terapi pada kelompok perlakuan lebih menurun dibandingkan kelompok kontrol. Meskipun tidak ada perbedaan yang bermakna ( $P=0,489$ ), penelitian ini menunjukkan ada pengaruh pemberian quercetin terhadap penurunan inflamasi saluran napas pada penderita asma. Penelitian Overman dkk pada tikus yang diberi quercetin 10 mg/kg/hr selama 28 hari setelah diberikan sensitisasi antigen berasal dari telur ayam ovalbumin (OVA) menunjukkan penurunan IL-5 dan eosinofil darah sehingga menurunkan hiperresponsivitas saluran napas akibat induksi alergen.<sup>17</sup>

Terjadinya penurunan IL-5 pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol disebabkan kortikosteroid dan quercetin mempunyai mekanisme kerja yang sama yaitu menurunkan sitokin proinflamasi. Kortikosteroid terikat pada reseptor glukokortikoid akan menimbulkan perubahan struktur pada reseptor glukokortikoid sehingga terjadi disosiasi molekul *chaperone* kemudian memindahkan kompleks reseptor glukokortikoid ke inti sel dan terikat pada *glukokortikoid receptor elemen* (GRE) di DNA. Proses tersebut mengaktifkan transkripsi gen anti-inflamasi seperti *anexin 1*, *secretory leucoprotease inhibitor*, IL-10 dan inhibitor Nfκβ. Kortikosteroid menghambat faktor transkripsi proinflamasi meliputi AP-1 dan Nf-kβ yang mengatur pengkodean protein inflamasi seperti sitokin, enzim proinflamasi, molekul adhesi dan reseptor inflamasi. Pada kelompok perlakuan diberikan terapi standar berupa kortikosteroid inhalasi ditambah dengan quercetin sehingga membuat IL-5 mengalami penurunan lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol diduga karena akibat efek sinergistik keduanya.<sup>8,11,12,18</sup>

Pada penelitian ini, kadar eosinofil darah kelompok perlakuan terjadi penurunan yang bermakna pada kondisi setelah perlakuan. Nilai rerata besar perubahan kadar eosinofil darah (selisih *post-pre*) rata-rata  $-1,18\pm 2,17\%$  atau terdapat penurunan kadar eosinofil darah sebesar 31,5%. Setelah perlakuan standar pada kelompok kontrol

kadar eosinofil darah cenderung mengalami peningkatan signifikan ( $P>0,05$ ). Nilai rerata besar perubahan kadar eosinofil darah (selisih *post-pre*) rerata  $0,72\pm 2,75\%$  atau terdapat peningkatan kadar eosinofil darah sebesar 14,8%. Keadaan ini mungkin disebabkan karena eosinofil yang distimulus *CC-chemokine ligand 11* (CCL-11) dan berikatan dengan CCR-3 berperan sebagai kemoatraktan yang dihasilkan sel epitel saluran napas. Sel epitel saluran napas menghasilkan CCL-11 yang belum terstimulasi. Jaringan paru pada orang normal tidak terdapat CCL-11. Peran dari CCL-11 yaitu menstimulus fibroblast dan meningkatkan respons toleransi terhadap cedera hyperoxic. Pada penderita asma peran dari CCL-11 sebagai kemoatraktan eosinofil menuju jaringan sel epitel sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan dan *remodelling* saluran napas.<sup>19</sup>

Delta kadar eosinofil darah kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada penelitian ini menunjukkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Hal ini sesuai dengan penelitian Overman dkk pada tikus yang diberi quercetin 10 mg/kg/hr selama 28 hari setelah diberikan sensitisasi antigen berasal dari telur ayam *ovalbumine* (OVA) menunjukkan penurunanan IL-5 dan eosinofil darah sehingga menurunkan hiperresponsivitas saluran napas akibat induksi alergen. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan teori Barnes tahun 2008 menyatakan bahwa IL-5 menyebabkan inflamasi eosinofil. Eosinofil teraktivasi mampu mensekresi sejumlah mediator inflamasi yang berhubungan dengan patogenesis asma. Menurunnya IL-5 akan menurunkan jumlah eosinofil. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian quercetin pada kelompok perlakuan menurunkan kadar eosinofil darah.<sup>17,19</sup>

Pada penelitian ini terjadi peningkatan %VEP<sub>1</sub> kelompok perlakuan ( $P=0,001$ ) dan juga pada kelompok kontrol ( $P=0,001$ ). Hasil penelitian ini terdapat pengaruh yang bermakna pada pemberian quercetin 500 mg terhadap peningkatan %VEP<sub>1</sub> antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol meskipun perbedaan antar

keduanya tidak bermakna ( $P=0,502$ ).

Pemberian quercetin 500 mg sebagai antiinflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas yang ditandai dengan peningkatan nilai %VEP<sub>1</sub>. Tingkat inflamasi, fibrosis dan eksudasi di lumen saluran napas berkorelasi dengan nilai %VEP<sub>1</sub>. Hal ini sesuai dengan penelitian Fortunato dkk tahun 2012 menyatakan peran quercetin dalam modulasi sel inflamasi dan sel struktural serta sebagai antiinflamasi yang menekan produksi sitokin proinflamasi, dapat memperbaiki kondisi obstruksi saluran napas dan fungsi paru pada penderita asma.<sup>12</sup>

Penelitian ini menunjukkan telah terjadi peningkatan skor ACT yang bermakna ( $P=0,0001$ ) pada kelompok perlakuan dan kontrol. Delta ACT kelompok perlakuan antara kedua kelompok ( $P=0,039$ ) menunjukkan perbedaan bermakna. Peningkatan skor ACT pada kelompok perlakuan lebih baik dibandingkan kelompok kontrol disebabkan pemberian quercetin.

Menurunnya mediator inflamasi pada mekanisme aksi quercetin akan menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan terjadi perbaikan klinis yang ditandai dengan peningkatan skor ACT. Penelitian ini tidak dapat dibandingkan dengan penelitian sebelumnya karena belum pernah ada penelitian tentang penilaian skor ACT pada penderita asma alergi dengan pemberian terapi tambahan quercetin.<sup>8,9</sup>

Keterbatasan penelitian ini yaitu subjek penelitian tidak dapat mengendalikan asupan makanan yang mengandung quercetin yang dapat mempengaruhi hasil penelitian dan penggunaan kortikosteroid inhalasi dengan quercetin dapat menurunkan gen proinflamasi (IL-5) sehingga menurunkan kadar kedua kelompok oleh karena itu diperlukan petanda lain sebagai pembanding untuk melihat pengaruh quercetin.

## KESIMPULAN

Pemberian quercetin pada penderita asma alergi menurunkan kadar IL-5 plasma meskipun tidak

bermakna tetapi menurunkan kadar eosinofil darah secara bermakna. Pemberian quercetin mempunyai peran dalam menurunkan respons inflamasi alergi dan bermanfaat dalam memperbaiki fungsi paru dengan meningkatnya %VEP<sub>1</sub>. Pemberian quercetin dapat menurunkan respons inflamasi sehingga terjadi perbaikan fungsi paru dan perbaikan klinis tingkat kontrol asma secara bermakna.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma Pedoman Diagnosis Dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2004.
2. Grippi M. Milestones in the history of pulmonary medicine. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI SR, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p.34–60.
3. Kementerian Kesehatan RI. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset kesehatan dasar (Riskedas) 2013. [cited 2018 May 26]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/gerenal/Hasil%20Riskedas%202013.pdf>.
4. Subbaro P, Mandhane PJ, Sears M. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. Canadian Medical Association Journal. 2009;9:181-90.
5. Global Initiative for Asthma 2018. Global strategy for asthma management and prevention. Cape Town: GINA Executive Committee University of Cape Town Lung Institute.
6. Woodruff PG, Bhakta NR FJ. Asthma pathogenesis and phenotypes. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Murray JF NJ, ed. Murray & nadel's textbook of respiratory medicine. 6th editors. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010.p.713-30.
7. Khan MA. Inflammation signals airway smooth muscle cell proliferation in asthma pathogenesis. Multidiscip Respir Med. 2013;8:1-5.

8. Lakhanpal P RD. Quercetin: a versatile flavonoid. *Internet J Med Updat.* 2007;2(2):22-37.
9. Bu T, Mi Y, Zeng W ZC. Protective effect of quercetin on cadmium-induced oxidativetoxicity on germ cells in male mice. *Anat Rec.* 2011;526(268):520-26.
10. Weinberger ES, Cockrill B MJ. Asthma. In: Weinberger ES, Cockrill B MJ, ed. *Principles of pulmonary medicine.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.p. 73-90.
11. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Eur Respir Mon.* 2003;23:84-113.
12. Fortunato LR, Alves CDF, Teixeira MM RA. Quercetin: a flavonoid with the potential totreat asthma. *Brazilian J Pharm Sci.* 2012;48(4):12-19.
13. De Nijs SB, Venekam LN, Bel EH. Adult onset asthma: is it really different?. *Eur Respir Rev.* 2013;22(147):44-52.
14. Muharrom A. Pengaruh Alfa Tokoferol Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Eosinofil Absolut Darah, %VEP<sub>1</sub> dan Perbaikan Klinis Pada Penderita Asma Alergi. [Tesis]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2017.
15. Eagen TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms. *Respir Med.* 2004;98(8):703-6 .
16. Holguin F, Comhair SAA, Hazen SL, Powers RW, Khatri SS, Bleecker ER, et al. An association between L-Argininie/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity and the age of asthma onset phenotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:153-9.
17. Overman A, Chuang CC MM. Quercetin attenuates inflammation in human macrophagesand adipocytes exposed to macrophage- conditioned media. *Int J Obes.* 2011;35(9):1165-7.
18. Ozgen S, Kilinc OK SZ. Antioxidant activity of quercetin: a mechanistic review. *Turkish J Agric.* 2016;4(12):1134-38.
19. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:183-92.