

**PENGARUH PEMBERIAN NIGELLA SATIVA TERHADAP KADAR IgE
DAN IL-6 PLASMA SERTA SKOR ASTHMA CONTROL TEST PADA
ANAK DENGAN ASMA RINGAN DAN SEDANG**

TESIS

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Magister



Oleh :

Fadilah Mutaqin
136070100011021

Pembimbing :

Dr.dr. Wisnu Barlianto, Sp.A(K),M.Si.Med
Prof. Dr. dr. Sanarto Santoso, DTM&H, Sp.MK(K)

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
MINAT IMUNOLOGI KEDOKTERAN

PROGRAM PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

RINGKASAN

Fadilah Mutaqin, NIM 136070100011021, Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Desember 2019. Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Terhadap Kadar IgE, IL-6 Plasma Serta Skor *Asthma Control Test* Pada Anak Asma Ringan dan Sedang. Pembimbing: Wisnu Barlianto, Sanarto Santoso

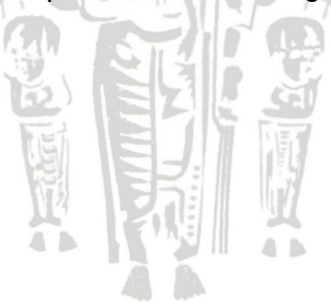
Asma adalah penyakit saluran respiratori dengan dasar inflamasi kronis yang mengakibatkan obstruksi dan hiperreaktivitas saluran respiratori dengan derajat bervariasi. Manifestasi klinis asma dapat berupa batuk, *wheezing*, sesak napas, dada tertekan yang timbul secara kronis dan atau berulang, *reversible*, cenderung memberat pada malam atau dini hari, dan biasanya timbul jika ada pencetus. Episode akut penyempitan bronkus disebabkan oleh edema, infiltrasi oleh sel inflamasi, hipersekresi mukus, kontraksi otot polos dan deskuamasi epitel. IgE mempunyai peran sentral dalam patofisiologi asma. Interaksi alergen pada limfosit B dengan limfosit T spesifik alergen akan menyebabkan limfosit B memproduksi IgE spesifik alergen. Paparan ulang oleh alergen yang sama akan meningkatkan produksi IgE spesifik yang akan berikatan dengan sel-sel yang mempunyai reseptor IgE seperti sel mast, basofil, eosinofil, makrofag dan platelet sehingga dapat menginduksi sinyal sel dan merangsang degranulasi sel mastosit, sehingga mediator inflamasi akan dilepaskan. Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pro-inflamasi yang diproduksi banyak sel (makrofag teraktivasi, sel endotel). IL-6 telah terbukti mempromosikan diferensiasi Th17 dan menekan diferensiasi Th1. IL-6 juga dapat memodulasi intensitas respon imun dengan menghambat perkembangan T *regulator* (Treg). Dari paparan diatas, IL-6 diduga dapat menjadi faktor kunci dalam menentukan keseimbangan sel T CD4 + menjadi sel Treg atau sel inflamasi Th17. *Nigella sativa* (jinten hitam) merupakan salah satu tanaman yang bermanfaat untuk pengobatan asma. Salah satu kandungannya yaitu asam linoleat, memiliki efek anti alergi dengan cara menurunkan sitokin pro-inflamasi, produksi histamin dan pembentukan IgE. Thymoquinone yang terkandung dalam jinten hitam memiliki efek antiinflamasi, dengan menurunkan sitokin Th2 yaitu IL-4, IL-5 dan IL-13, eosinofilia di paru, lipooksigenase serta siklooksigenase, serum IgE, menghambat influks Ca²⁺ sehingga dapat mencegah degranulasi sel mast. Secara klinis, keberhasilan kontrol gejala asma dapat dinilai dengan sistem skoring. Salah satu sistem skoring asma anak yang telah tervalidasi adalah ACT. ACT mempunyai akurasi yang lebih baik untuk penilaian kontrol asma. Penelitian ini akan membandingkan pengaruh pemberian *Nigella sativa* terhadap kadar IL-6 dan IgE plasma serta perbaikan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang (mendapat terapi standar asma tanpa mendapat imunoterapi).

Penelitian ini akan membahas hubungan antara kadar IL-6 dan IgE plasma terhadap skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, *Clinical Trial, Pre-Post Control Study*. Subjek dibagi menjadi 4 kelompok, dengan perlakuan pada kelompok A (asma ringan, mendapat terapi standart *short acting beta agonis*, kortikosteroid inhalasi dosis rendah dan *Nigella Sativa*) dan kelompok B (asma sedang, mendapat terapi standart long acting beta agonis, kortikosteroid inhalasi dosis rendah dan *Nigella Sativa*), kelompok kontrol pada kelompok C (asma ringan, hanya mendapat terapi standart *short acting beta agonis*, kortikosteroid inhalasi

dosis rendah) dan kelompok D (asma sedang, hanya mendapat terapi standart long acting beta agonis, kortikosteroid inhalasi dosis rendah) tidak diberikan *Nigella sativa*. Sebelumnya pasien silakukan pemeriksaan kadar IgE, IL-6 dan skor ACT. Selanjutnya pasien diberikan perlakuan selama 8 minggu, lalu dinilai kembali kadar IgE, IL-6 dan skor ACT setelah perlakuan. Data dianalisis secara statistik menggunakan Statiistical Product and Service Solution versi 18 (SPSS 18).

Pada penelitian ini kelompok berjenis kelamin laki-laki dan perempuan dalam jumlah yang hampir sama. Sedangkan karakteristik responden berdasarkan umur diperoleh informasi bahwa usia rerata 7 tahun pada asma ringan dan 9 tahun pada asma sedang. Didapatkan kadar IgE pada kelompok asma sedang lebih tinggi dibandingkan dengan asma ringan. Didapatkan penurunan rerata kadar IgE lebih tinggi pada perlakuan dibandingkan dengan control meskipun nilainya tidak berbeda bermakna. Didapatkan kadar IL-6 pada kelompok asma sedang lebih tinggi dibandingkan dengan asma ringan. Didapatkan penurunan rerata kadar IL-6 lebih tinggi pada perlakuan dibandingkan dengan kontrol meskipun nilainya tidak berbeda bermakna. Terdapat perubahan bermakna skor ACT antara sebelum dan setelah perlakuan pada semua kelompok perlakuan. Didapatkan korelasi negatif kuat antara kadar IgE plasma dengan skor ACT pada asma ringan. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar IgE plasma maka akan semakin rendah skor ACT. Sedangkan pada IL-6 tidak didapatkan korelasi dengan skor ACT yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara IL-6 dengan skor ACT.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian *N. sativa* dapat menurunkan kadar IL-6 dan IgE plasma serta perbaikan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang. Tidak terdapat hubungan antara penurunan IgE dan IL-6 plasma dengan peningkatan skor *Asthma Control Test* setelah pemberian *N. sativa* pada anak asma ringan dan sedang



SUMMARY

Fadilah Mutaqin, NIM 136070100011021. Magister Science of Biomedic Education Program, Medical Faculty of University of Brawijaya, December 2019. Effect of *Nigella Sativa* on Plasma IgE, IL-6 Levels and ACT Score Improvement In Mild and Moderate Asthma on Children. Supervisor: Wisnu Barlianto, Sanarto Santoso

Asthma is a chronic inflammatory of respiratory tract that results in obstruction and hyperreactivity of the respiratory tract with varying degrees. Clinical manifestations of asthma is coughing, wheezing, shortness of breath, chest depression that arises chronically and / or repeatedly, reversibly, worsening at night or early morning, and usually arise if there is a trigger. Acute episodes of bronchial narrowing are caused by edema, infiltration by inflammatory cells, mucus hypersecretion, smooth muscle contraction and epithelial desquamation. IgE has a central role in the pathophysiology of asthma. The interaction of allergens on B lymphocytes with allergen-specific T lymphocytes will cause B lymphocytes to produce allergen-specific IgE. Repeated exposure by the same allergen will increase the production of specific IgE that will bind to cells that have IgE receptors such as mast cells, basophils, eosinophils, macrophages and platelets so that it can induce cell signals and stimulate mastocyte cell degranulation, so that inflammatory mediators will be released. Interleukin-6 (IL-6) is a pro-inflammatory cytokine that is produced in many cells (activated macrophages, endothelial cells). IL-6 has been shown to promote Th17 differentiation and suppress Th1 differentiation. IL-6 can also modulate the intensity of the immune response by inhibiting the development of T regulators (Tregs). From the above explanation, IL-6 is thought to be a key factor in determining the balance of CD4 + T cells into Treg cells or Th17 inflammatory cells. *Nigella sativa* (black cumin) is one of the beneficial plants for the treatment of asthma. One of the ingredients is linoleic acid, has anti-allergic effect by decreasing pro-inflammatory cytokines, histamine production and IgE formation. Thymoquinone contained in black cumin has anti-inflammatory effects, by decreasing the Th2 cytokines IL-4, IL-5 and IL-13, eosinophilia in the lung, lipooksigenase and cyclooxygenase, serum IgE, inhibiting Ca²⁺ + influx that can prevent mast cell degranulation. Clinically, the success of asthma symptom control can be assessed by a scoring system. One of the validated children's asthma scoring systems is ACT. ACT has better accuracy for assessing asthma control.

This study compared the effects of *Nigella sativa* on plasma IgE, IL-6 levels and ACT score in children with mild and moderate asthma with standard therapy (only standard asthma therapy without immunotherapy). This study will discuss the combined ability of standard therapy added with *Nigella sativa* in asthma in influencing levels of IgE and IL-6 in the blood and ACT score of the patient. This study is an experimental study, Clinical Trial, Pre-Post Control Study. Subjects were divided into 4 groups, with treatment in group A (mild asthma, standard short acting beta agonist therapy, low dose inhaled corticosteroids and *Nigella sativa*) and group B (moderate asthma, received standard long acting beta agonist therapy, low-dose inhaled corticosteroids and *Nigella Sativa*), the control group in the C group (mild asthma, only standard short acting beta agonist therapy, low dose inhaled corticosteroids) and group D (moderate asthma, received only standard long acting beta agonist therapy, low dose inhaled corticosteroids) given

Nigella sativa. Previously patients performed plasma IgE, IL-6 examination and ACT score. Furthermore, patients were given treatment for 8 weeks, then reassessed plasma IgE, IL-6 and ACT score after treatment. Data were analyzed statistically using SPSS version 16.

In this study groups of men and women in almost equal numbers. While the characteristics of respondents based on age obtained information that the average age of 7-9 years. Obtained IgE levels in the moderate asthma group compared with mild asthma. The mean decrease in total IgE levels in all groups was obtained even though the value was not significantly different. Obtained significant differences in IL-6 levels in mild and moderate asthma between groups both before and after treatment. After comparing between before and after treatment in each group, no significant difference was found. There was a significant change in ACT scores between before and after treatment in all treatment groups. A strong negative correlation was obtained between plasma IgE levels and ACT scores in mild asthma. This shows that the higher the plasma IgE level, the lower the ACT score. Whereas in IL-6 there was no correlation with ACT scores which showed that there was no relationship between IL-6 and ACT scores.

From this study it can be concluded that administration of *N. sativa* can reduce plasma IL-6 and IgE levels and improve Asthma Control Test scores in children with mild and moderate asthma. There was no relationship between decreased IgE and IL-6 plasma with an increase in Asthma Control Test scores after administration of *N. sativa* in mild and moderate asthma children.



DAFTAR ISI

Kata Pengantar.....	ii
Rangkuman.....	v
Summary.....	vii
Daftar Isi.....	ix
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Tabel.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.2.1 Rumusan Sub-masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1 Manfaat Praktis.....	7
1.4.2 Manfaat Akademis.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Asma.....	9
2.1.1 Definisi.....	9
2.1.2 Patogenesis Asma.....	10
2.1.3 Diagnosis, Klasifikasi dan Terapi Asma.....	14

2.2	Imunoglobulin-E	21
2.2.1	Imunoglobulin E Dalam Alergi	21
2.2.2	Peran IgE pada Asma	22
2.3	Interleukin-6	25
2.3.1	Karakteristik IL-6	25
2.3.2	Peran IL-6 Pada Asma	26
2.4	<i>Nigella sativa</i>	32
2.4.1	Taksonomi <i>Nigella sativa</i>	32
2.4.2	Kandungan <i>Nigella sativa</i>	33
2.4.3	Mekanisme Kerja <i>Nigella sativa</i>	34
2.5	<i>Asthma Control Test</i>	36
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS		38
3.1	Kerangka Konsep	38
3.2	Keterangan Kerangka Konsep	39
3.3	Hipotesis Penelitian	40
BAB IV METODE PENELITIAN		41
4.1	Desain Penelitian	41
4.2	Tempat Penelitian	41
4.3	Subjek Penelitian	41
4.3.1	Sampel Penelitian	41
4.3.2	Perhitungan Besar Sampel	42
4.3.3	Teknik Randomisasi	42
4.3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	43
4.4	Variabel Penelitian	44
4.4.1	Variabel Bebas	44

4.4.2 Variabel Tergantung	44
4.5 Definisi Operasional	44
4.5.1 Asma Ringan dan Sedang	44
4.5.2 <i>Nigella sativa</i>	44
4.5.3 Kadar IL-6	44
4.5.4 Kadar IgE	44
4.5.5 <i>Asthma Control Test</i>	44
4.6 Prosedur Penelitian	45
4.6.1 Alat dan Bahan	45
4.6.2 Prosedur Pelaksanaan Penelitian	45
4.6.3 Alur Protokol Penelitian	47
4.6.4 Pengambilan Sampel Darah	48
4.7 Analisa Data	48
BAB V HASIL PENELITIAN	49
5.1 Distribusi Frekuensi Karakteristik Subyek	49
5.2 Uji Pra Syarat	50
5.3 Hasil Analisa Data	51
5.3.1 Perbedaan Kadar IgE Sebelum Perlakuan	52
5.3.2 Perbedaan Kadar IgE Setelah Perlakuan	53
5.3.3 Perbedaan IgE sebelum dan Setelah Perlakuan	54
5.3.4 Perbedaan Kadar IL-6 Sebelum Perlakuan	55
5.3.5 Perbedaan Kadar IL-6 Setelah Perlakuan	57
5.3.6 Perbedaan Kadar IL-6 Sebelum dan Setelah Perlakuan	58
5.3.7 Perbedaan Skor ACT Sebelum Perlakuan	59
5.3.8 Perbedaan Skor ACT Setelah Perlakuan	60

5.3.9 Perbedaan Skor ACT Sebelum dan Setelah Perlakuan	62
--	----

5.3.10 Hubungan Antara Kadar IgE dan IL-6 Dengan Skor ACT.....	63
--	----

BAB VI PEMBAHASAN.....	65
-------------------------------	-----------

6.1 Pengaruh Pemberian <i>Nigella sativa</i> Terhadap IgE.....	65
--	----

6.2 Pengaruh Pemberian <i>Nigella sativa</i> Terhadap Kadar IL-6.....	67
---	----

6.3 Pengaruh Pemberian <i>Nigella sativa</i> Terhadap Skor ACT.....	69
---	----

6.4 Pengaruh Pemberian <i>Nigella sativa</i> Terhadap Kadar IgE dan IL6 Dengan Skor ACT.....	71
--	----

BAB VII SIMPULAN DAN SARAN.....	74
--	-----------

7.1 Simpulan.....	74
-------------------	----

7.2 Saran.....	74
----------------	----

Daftar Pustaka.....	75
---------------------	----

Lampiran	81
----------------	----



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perbandingan saluran napas normal dan pada asma	11
Gambar 2.2 Mekanisme alergi	12
Gambar 2.3 Peran T-helper secara fisiologis dan di dalam penyakit	14
Gambar 2.4 Alur diagnosis asma	16
Gambar 2.5 Pendekatan bertahap untuk mengontrol gejala asma	19
Gambar 2.6 Peran IgE pada alergi	24
Gambar 2.7 Mekanisme inflamasi yang disebabkan oleh <i>interleukin</i> (IL) -17A	27
Gambar 2.8 Bunga dan biji <i>Nigella sativa</i>	32
Gambar 5.1 Kadar IgE Sebelum Perlakuan	53
Gambar 5.2 Kadar IgE Setelah Perlakuan	54
Gambar 5.3 Kadar IgE Sebelum dan Setelah Perlakuan	55
Gambar 5.4 Kadar IL-6 Sebelum Perlakuan	56
Gambar 5.5 Kadar IL-6 Setelah Perlakuan	58
Gambar 5.6 Kadar IL-6 Sebelum dan Setelah Perlakuan	59
Gambar 5.7 Skor ACT Sebelum Perlakuan	60
Gambar 5.8 Skor ACT Setelah Perlakuan	61
Gambar 5.9 Skor ACT Sebelum dan Setelah Perlakuan	62

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria Indeks Prediksi Asma (IPA).....	15
Tabel 2.2 Derajat berdasarkan frekuensi gejala asma	17
Tabel 2.3 Derajat berdasarkan serangan gejala asma.....	18
Tabel 2.4 Pendekatan bertahap untuk mengontrol gejala asma.....	20
Tabel 2.5 Taksonomi <i>Nigella sativa</i>	32
Tabel 4. 1 Tabel Randomisasi	42
Tabel 5.1 Karakteristik Subyek	49
Tabel 5.2 Hasil Pengujian Normalitas Dengan <i>Shapiro-Wilk</i>	50
Tabel 5.3 Hasil Pengujian Homogenitas Ragam Dengan <i>Levene's Test</i>	51
Tabel 5.4 Hasil Pengujian Kruskal Wallis Kadar IgE Sebelum Perlakuan	52
Tabel 5.5 Hasil Pengujian Kruskal Wallis Kadar IgE Setelah Perlakuan	53
Tabel 5.6 Perbedaan Kadar IgE Sebelum dan Setelah Pemberian <i>Nigella sativa</i>	54
Tabel 5.7 Hasil Pengujian Kruskal Wallis Kadar IL-6 Sebelum Perlakuan.....	55
Tabel 5.8 Hasil Pengujian Post Hoc Mann Whitney Kadar IL-6 Sebelum Perlakuan	56
Tabel 5.9 Hasil Pengujian Kruskal Wallis Kadar IL-6 Setelah Perlakuan.....	57
Tabel 5.10 Hasil Pengujian Post Hoc Mann Whitney Kadar IL-6 Setelah Perlakuan	57
Tabel 5.11 Perbedaan Kadar IL-6 Sebelum dan Setelah Pemberian <i>Nigella sativa</i>	58
Tabel 5.12 Hasil Pengujian Anova Skor ACT Sebelum Perlakuan.....	59
Tabel 5.13 Hasil Pengujian Post Hoc Turkey Sebelum Perlakuan	60

Tabel 5.14 Hasil Pengujian Anova Skor ACT Setelah Perlakuan	61
Tabel 5.15 Hasil Pengujian Post Hoc Turkey Setelah Perlakuan	61
Tabel 5.16 Perbedaan Skor ACT Sebelum dan Setelah Perlakuan	62
Tabel 5.17 Uji Korelasi Kadar IgE Dengan Skor ACT	63
Tabel 5.18 Uji Korelasi Kadar IL-6 Dengan Skor ACT	64

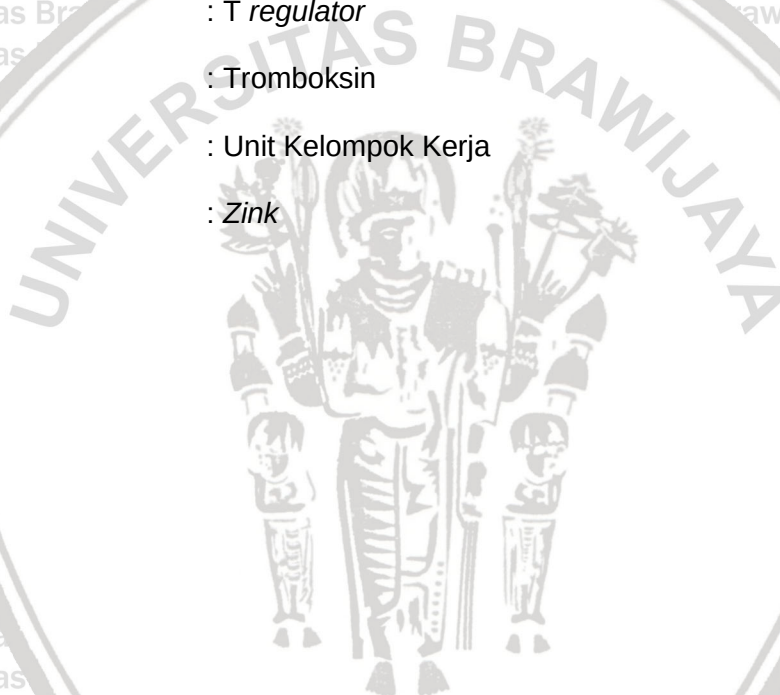


DAFTAR SINGKATAN

ACSS	: <i>Asthma Control Scoring system</i>
ACT	: <i>Asthma Control Test</i>
ACQ	: <i>Asthma Control Questionnaire</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
ATAQ	: <i>Asthma Therapy Assessment Questionnaire</i>
BALF	: <i>bronchoalveolar lavage</i>
BB	: <i>Berat badan</i>
Ca	: <i>Calcium</i>
CC	: <i>Chemotactic Cytokines</i>
Cc	: <i>Cubic Centimeters</i>
CD	: <i>Cluster of differentiation</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CSR	: <i>class-switch recombination</i>
Cu	: <i>Cupper</i>
DC	: <i>Dendritic cell</i>
EBC	: <i>Exhaled Breath Condensate</i>
Fe	: <i>Ferritin</i>
FEV	: <i>Forced Expiratory Volume</i>
GINA	: <i>Global Initiative for Asthma</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-macrophage Colony Stimulating Factor</i>
GRO- α	: <i>Growth Related Oncogene Alpha</i>
H1	: <i>Histamin</i>
HNE	: <i>Human neutrophil elastase</i>

ICS	: <i>Inhalant Corticosteroid</i>
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
IFN- γ	: <i>Interferon gamma</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IPA	: Indeks Prediksi Asma
KDa	: <i>Kilo Daltons</i>
Kg	: <i>Kilogram</i>
LABA	: <i>Long-acting β_2 agonis</i>
LT	: <i>Leukotrien</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMP	: <i>Metaloproteinase</i>
MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleid Acid</i>
Na	: <i>Natrium</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NE	: <i>Neutrofil elastase</i>
OVA	: <i>Ovalbumin</i>
P	: <i>Phosphor</i>
PAF	: <i>Platelet activating factor</i>
PEF	: <i>Peak Expiratory Flow</i>
PG	: <i>Prostaglandin</i>
PMN	: <i>Polimorfonuklear</i>
PNA	: <i>Pedoman Nasional Asma Anak</i>

PP	: Pengurus Pusat
ROR- γ	: Retinoid-related Orphan Receptor- γ
SABA	: Short-acting β_2 -agonis
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription
TGF β	: Transforming growth factor beta
Th	: T helper
TNF	: Tumor Necrotizing Factor
Treg	: T regulator
TX	: Tromboksin
UKK	: Unit Kelompok Kerja
Zn	: Zink



RINGKASAN

Fadilah Mutaqin, NIM 136070100011021, Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Desember 2019. Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Terhadap Kadar IgE, IL-6 Plasma Serta Skor *Asthma Control Test* Pada Anak Asma Ringan dan Sedang. Pembimbing: Wisnu Barlianto, Sanarto Santoso

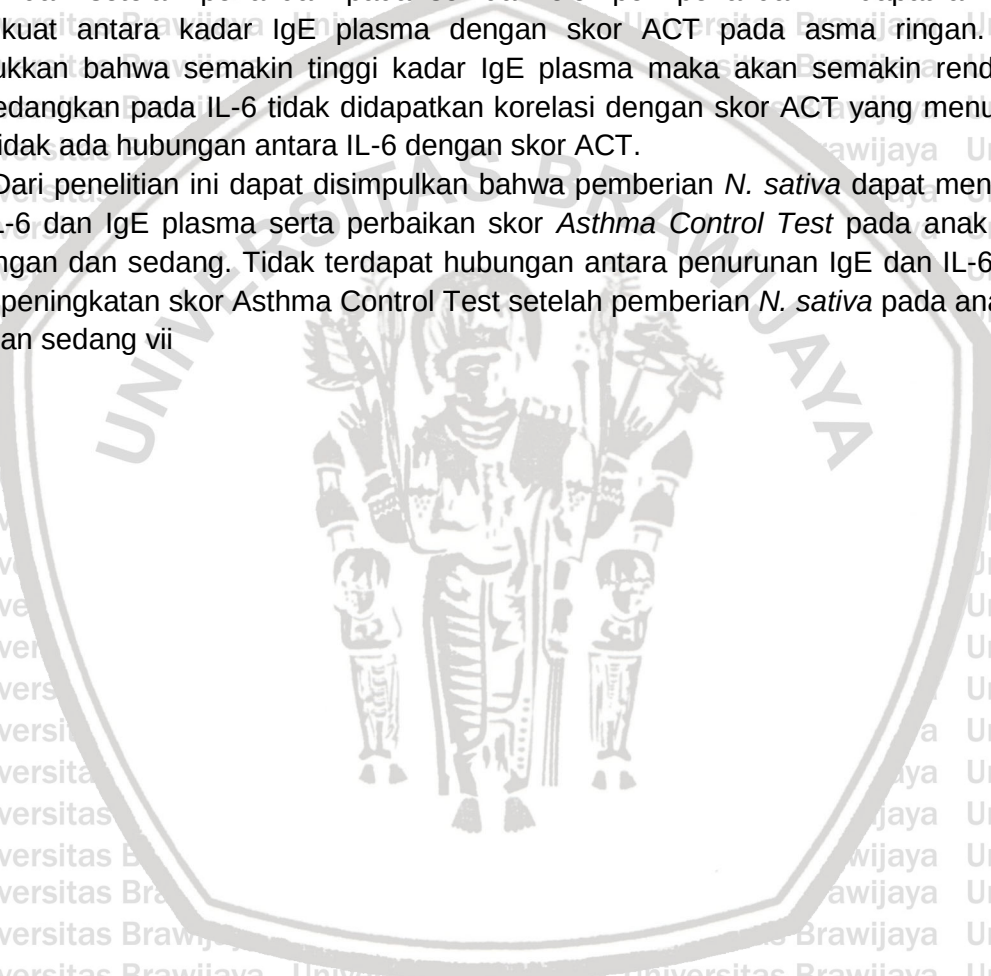
Asma adalah penyakit saluran respiratori dengan dasar inflamasi kronis yang mengakibatkan obstruksi dan hiperreaktivitas saluran respiratori dengan derajat bervariasi. Manifestasi klinis asma dapat berupa batuk, *wheezing*, sesak napas, dada tertekan yang timbul secara kronis dan atau berulang, *reversible*, cenderung memberat pada malam atau dini hari, dan biasanya timbul jika ada pencetus. Episode akut penyempitan bronkus disebabkan oleh edema, infiltrasi oleh sel inflamasi, hipersekresi mukus, kontraksi otot polos dan deskuamasi epitel. IgE mempunyai peran sentral dalam patofisiologi asma. Interaksi alergen pada limfosit B dengan limfosit T spesifik alergen akan menyebabkan limfosit B memproduksi IgE spesifik alergen. Paparan ulang oleh alergen yang sama akan meningkatkan produksi IgE spesifik yang akan berikatan dengan sel-sel yang mempunyai reseptor IgE seperti sel mast, basofil, eosinofil, makrofag dan platelet sehingga dapat menginduksi sinyal sel dan merangsang degranulasi sel mastosit, sehingga mediator inflamasi akan dilepaskan. Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pro-inflamasi yang diproduksi banyak sel (makrofag teraktivasi, sel endotel). IL-6 telah terbukti mempromosikan diferensiasi Th17 dan menekan diferensiasi Th1. IL-6 juga dapat memodulasi intensitas respon imun dengan menghambat perkembangan T *regulator* (Treg). Dari paparan diatas, IL-6 diduga dapat menjadi faktor kunci dalam menentukan keseimbangan sel T CD4 + menjadi sel Treg atau sel inflamasi Th17. *Nigella sativa* (jinten hitam) merupakan salah satu tanaman yang bermanfaat untuk pengobatan asma. Salah satu kandungannya yaitu asam linoleat, memiliki efek anti alergi dengan cara menurunkan sitokin pro-inflamasi, produksi histamin dan pembentukan IgE. Thymoquinone yang terkandung dalam jinten hitam memiliki efek antiinflamasi, dengan menurunkan sitokin Th2 yaitu IL-4, IL-5 dan IL-13, eosinofilia di paru, lipooksigenase serta siklooksigenase, serum IgE, menghambat influks Ca^{2+} sehingga dapat mencegah degranulasi sel mast. Secara klinis, keberhasilan kontrol gejala asma dapat dinilai dengan sistem skoring. Salah satu sistem skoring asma anak yang telah tervalidasi adalah ACT. ACT mempunyai akurasi yang lebih baik untuk penilaian kontrol asma. Penelitian ini akan membandingkan pengaruh pemberian *Nigella sativa* terhadap kadar IL-6 dan IgE plasma serta perbaikan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang (mendapat terapi standar asma tanpa mendapat imunoterapi).

Penelitian ini akan membahas hubungan antara kadar IL-6 dan IgE plasma terhadap skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, *Clinical Trial*, *Pre-Post Control Study*. Subjek dibagi menjadi 4 kelompok, dengan perlakuan pada kelompok A (asma ringan, mendapat terapi standart *short acting beta agonis*, kortikosteroid inhalasi dosis rendah dan *Nigella Sativa*) dan kelompok B (asma sedang, mendapat terapi standart long acting beta agonis, kortikosteroid inhalasi dosis rendah dan *Nigella Sativa*), kelompok kontrol pada kelompok C (asma ringan, hanya mendapat terapi standart *short acting beta agonis*, kortikosteroid inhalasi dosis rendah) dan kelompok D (asma sedang, hanya mendapat terapi standart long acting beta agonis, kortikosteroid inhalasi dosis rendah) tidak diberikan *Nigella sativa*. Sebelumnya pasien silakukan pemeriksaan kadar IgE, IL-6 dan skor ACT. Selanjutnya pasien diberikan perlakuan selama 8 minggu, lalu dinilai kembali kadar IgE, IL-6 dan skor

ACT setelah perlakuan. Data dianalisis secara statistik menggunakan Statiistical Product and Service Solution versi 18 (SPSS 18).

Pada penelitian ini kelompok berjenis kelamin laki-laki dan perempuan dalam jumlah yang hampir sama. Sedangkan karakteristik responden berdasarkan umur diperoleh informasi bahwa usia rerata 7 tahun pada asma ringan dan 9 tahun pada asma sedang. Didapatkan kadar IgE pada kelompok asma sedang lebih tinggi dibandingkan dengan asma ringan. Didapatkan penurunan rerata kadar IgE lebih tinggi pada perlakuan dibandingkan dengan control meskipun nilainya tidak berbeda bermakna. Didapatkan kadar IL-6 pada kelompok asma sedang lebih tinggi dibandingkan dengan asma ringan. Didapatkan penurunan rerata kadar IL-6 lebih tinggi pada perlakuan dibandingkan dengan kontrol meskipun nilainya tidak berbeda bermakna. Terdapat perubahan bermakna skor ACT antara sebelum dan setelah perlakuan pada semua kelompok perlakuan. Didapatkan korelasi negatif kuat antara kadar IgE plasma dengan skor ACT pada asma ringan. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar IgE plasma maka akan semakin rendah skor ACT. Sedangkan pada IL-6 tidak didapatkan korelasi dengan skor ACT yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara IL-6 dengan skor ACT.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian *N. sativa* dapat menurunkan kadar IL-6 dan IgE plasma serta perbaikan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang. Tidak terdapat hubungan antara penurunan IgE dan IL-6 plasma dengan peningkatan skor *Asthma Control Test* setelah pemberian *N. sativa* pada anak asma ringan dan sedang vii



SUMMARY

Fadilah Mutaqin, NIM 136070100011021. Magister Science of Biomedic Education Program, Medical Faculty of University of Brawijaya, December 2019. Effect of Nigella Sativa on Plasma IgE, IL-6 Levels and ACT Score Improvement In Mild and Moderate Asthma on Children. Supervisor: Wisnu Barlianto, Sanarto Santoso

Asthma is a chronic inflammatory of respiratory tract that results in obstruction and hyperreactivity of the respiratory tract with varying degrees. Clinical manifestations of asthma is coughing, wheezing, shortness of breath, chest depression that arises chronically and / or repeatedly, reversibly, worsening at night or early morning, and usually arise if there is a trigger. Acute episodes of bronchial narrowing are caused by edema, infiltration by inflammatory cells, mucus hypersecretion, smooth muscle contraction and epithelial desquamation. IgE has a central role in the pathophysiology of asthma. The interaction of allergens on B lymphocytes with allergen-specific T lymphocytes will cause B lymphocytes to produce allergen-specific IgE. Repeated exposure by the same allergen will increase the production of specific IgE that will bind to cells that have IgE receptors such as mast cells, basophils, eosinophils, macrophages and platelets so that it can induce cell signals and stimulate mastocyte cell degranulation, so that inflammatory mediators will be released. Interleukin-6 (IL-6) is a pro-inflammatory cytokine that is produced in many cells (activated macrophages, endothelial cells). IL-6 has been shown to promote Th17 differentiation and suppress Th1 differentiation. IL-6 can also modulate the intensity of the immune response by inhibiting the development of T regulators (Tregs). From the above explanation, IL-6 is thought to be a key factor in determining the balance of CD4 + T cells into Treg cells or Th17 inflammatory cells. Nigella sativa (black cumin) is one of the beneficial plants for the treatment of asthma. One of the ingredients is linoleic acid, has anti-allergic effect by decreasing pro-inflammatory cytokines, histamine production and IgE formation. Thymoquinone contained in black cumin has anti-inflammatory effects, by decreasing the Th2 cytokines IL-4, IL-5 and IL-13, eosinophilia in the lung, lipooksigenase and cyclooxygenase, serum IgE, inhibiting Ca²⁺ + influx that can prevent mast cell degranulation. Clinically, the success of asthma symptom control can be assessed by a scoring system. One of the validated children's asthma scoring systems is ACT. ACT has better accuracy for assessing asthma control.

This study compared the effects of Nigella sativa on plasma IgE, IL-6 levels and ACT score in children with mild and moderate asthma with standard therapy (only standard asthma therapy without immunotherapy). This study will discuss the combined ability of standard therapy added with Nigella sativa in asthma in influencing levels of IgE and IL-6 in the blood and ACT score of the patient. This study is an experimental study, Clinical Trial, Pre-Post Control Study. Subjects were divided into 4 groups, with treatment in group A (mild asthma, standard short acting beta agonist therapy, low dose inhaled corticosteroids and Nigella sativa) and group B (moderate asthma, received standard long acting beta agonist therapy, low-dose inhaled corticosteroids and Nigella Sativa), the control group in the C group (mild asthma, only standard short acting beta agonist therapy, low dose inhaled corticosteroids) and group D (moderate asthma, received only standard long acting beta agonist therapy, low dose inhaled corticosteroids) given Nigella sativa. Previously patients performed plasma IgE, IL-6 examination and ACT score. Furthermore, patients were given treatment for 8 weeks, then reassessed plasma IgE, IL-6 and ACT score after treatment. Data were analyzed statistically using SPSS version 16.

In this study groups of men and women in almost equal numbers. While the characteristics of respondents based on age obtained information that the average age of 7-9 years. Obtained IgE levels in the moderate asthma group compared with mild asthma. The mean decrease in total IgE levels in all groups was obtained even though the value was not significantly different. Obtained significant differences in IL-6 levels in mild and moderate asthma between groups both before and after treatment. After comparing between before and after treatment in each group, no significant difference was found. There was a significant change in ACT scores between before and after treatment in all treatment groups. A strong negative correlation was obtained between plasma IgE levels and ACT scores in mild asthma. This shows that the higher the plasma IgE level, the lower the ACT score. Whereas in IL-6 there was no correlation with ACT scores which showed that there was no relationship between IL-6 and ACT scores.

From this study it can be concluded that administration of *N. sativa* can reduce plasma IL-6 and IgE levels and improve Asthma Control Test scores in children with mild and moderate asthma. There was no relationship between decreased IgE and IL-6 plasma with an increase in Asthma Control Test scores after administration of *N. sativa* in mild and moderate asthma children.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asma merupakan penyakit saluran napas kronis yang sering terjadi baik pada anak maupun pada dewasa. Asma adalah mengi dan atau batuk yang timbul secara episodik dan atau kronis, cenderung pada malam atau dini hari, musiman, adanya faktor pencetus dan bersifat *reversible* baik secara spontan maupun dengan pengobatan, serta adanya riwayat asma atau atopi lain pada pasien atau keluarganya, sedangkan penyebab yang lain sudah disingkirkan (Rahajoe *et al.*, 2016).

Prevalensi asma di seluruh dunia adalah sebesar 8-10% pada anak dan 3-5% pada dewasa. Meskipun tidak menempati peringkat teratas pada tingkat penyebab kematian dan kesakitan pada anak, asma dapat menimbulkan masalah kesehatan yang berkelanjutan. Jika tidak ditangani dengan baik, asma dapat menurunkan kualitas hidup anak, membatasi aktivitas sehari-hari, mengganggu tidur, meningkatkan angka tidak masuk sekolah sehingga dapat menyebabkan prestasi akademik di sekolah yang menurun dan dapat meningkatkan biaya pelayanan (Rahajoe *et al.*, 2016).

Angka kejadian asma pada anak, baik di negara maju maupun di negara berkembang menunjukkan peningkatan dari tahun ke tahun. Sekitar 300 juta orang di dunia menderita asma dan diperkirakan akan dapat terus meningkat hingga mencapai 400 juta pada tahun 2025 (Amoah *et al.*, 2012). Angka kejadian penderita asma pada anak sekitar 5 juta di Amerika Serikat. Sedangkan anak usia kurang dari 5 tahun yang menderita asma sebanyak 825.000 anak (Finiasz *et al.*,

2011). Di Indonesia, dari berbagai penelitian di beberapa pusat pendidikan, prevalensi asma pada anak sekitar 2-16% pada anak usia sekolah dasar. Sedangkan di Jawa Timur, pada tahun 2013 tercatat prevalensi asma sebesar 3,9% pada usia 0-14 tahun (Riskesdas, 2013).

Asma merupakan penyakit saluran nafas dengan ciri terjadi inflamasi saluran nafas kronis, produksi mukus, hiperesponsif dan *remodeling* saluran nafas. Gambaran patologisnya berupa infiltrasi limfosit teraktivasi dan eosinofil ke saluran nafas, kerusakan pada epitel bronkial dan terjadinya degranulasi sel mast. Hal ini menyebabkan perubahan fungsi otot polos yang diakibatkan oleh peradangan kronis. Perubahan ini berhubungan dengan perkembangan sel CD4⁺ Th2 di saluran nafas. Inflamasi saluran nafas melibatkan polarisasi respon limfosit T ke arah sel *T helper* 2 (Th2), dimana proliferasi yang berlebihan dari IL-4, IL-5 dan IL-3 dengan produksi yang minimal dari sitokin yang berasal dari Th1 seperti *Interferon gamma* (IFN γ) (Rahajoe et al., 2016).

Immunoglobulin E (IgE) merupakan molekul kunci dalam memediasi reaksi hipersensitivitas tipe 1 (asma alergi, rhinitis alergi, alergi makanan, dermatitis atopi, alergi obat dan alergi sengatan serangga). IgE mempunyai peran sentral dalam patofisiologi peradangan pada alergi dan asma. Produksi Th2 akan mempengaruhi dan mengontrol limfosit B dalam memproduksi imunoglobulin. Interaksi alergen pada limfosit B dengan limfosit T spesifik alergen akan menyebabkan limfosit B memproduksi IgE spesifik alergen. Paparan ulang oleh alergen yang sama akan meningkatkan produksi IgE spesifik. Imunoglobulin E spesifik akan berikatan dengan sel-sel yang mempunyai reseptor IgE seperti sel mast, basofil, eosinofil, makrofag dan platelet. Pengikatan antara IgE dan Fc ϵ R1 pada sel mastosit dan sel basofil akan menginduksi sinyal sel dan merangsang

degranulasi sel mastosit, sehingga mediator inflamasi akan dilepaskan. Pelepasan berbagai mediator tersebut berperan dalam mengaktivasi eosinofil dan mempertahankan keberadaannya seperti pada asma atopi (Yacoub *et al.*, 2012; Samitas *et al.*, 2010).

Dari penelitian sebelumnya telah terbukti terdapat hubungan yang kuat antara IgE spesifik atau total IgE dan kondisi alergi. IgE secara tidak langsung telah berkontribusi terhadap remodeling saluran napas dengan meningkatkan produksi dan pelepasan mediator inflamasi pada asma. Selain itu, jumlah IgE dalam darah menunjukkan derajat proses inflamasi pada kondisi alergi dan derajat obstruksi pada asma (Gusareva *et al.*, 2007; Samitas *et al.*, 2010; Deo *et al.*, 2010).

Paradigma keseimbangan Th2 dan Th1 dalam mengendalikan asma saat ini mulai berubah oleh sel T *helper* subset ketiga. Penelitian terbaru menunjukkan peranan dari T *helper* 17 (Th17) dalam patogenesis asma sebagai penentu derajat keparahan asma. Park mengatakan terdapat hubungan antara Th17 dengan asma, tetapi kontribusi sel Th17 terhadap patologi asma tidak jelas (Park & Lee, 2010). Pada penelitian yang dilakukan oleh Barlianto, terbukti bahwa tingkat Th17 dapat mempengaruhi derajat serangan asma. Penurunan Th17 diikuti dengan penurunan derajat asma yang ditandai dengan peningkatan skor *Asthma Control Test* (Barlianto *et al.*, 2018).

Sel Th17 merupakan sitokin proinflamasi yang mampu menginduksi *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), prostaglandin E2, faktor penghambat leukemia dan molekul adhesi interselular-1, proliferasi sel T serta pertumbuhan dan diferensiasi CD341 menjadi neutrofil yang dapat menyebabkan inflamasi. Sel Th 0 dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel efektor Th1, Th2, Th17 atau T *regulator* (Treg) tergantung profil sitokin di lingkungan.

Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi sel Th0 menjadi Th17 yaitu interleukin-6 (Srirangan & Choy, 2010). Sel TH17 menginduksi produksi IL-8 secara *in vitro*, bersama dengan IL-6, TNF- α , *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), dan antigen terkait pertumbuhan A (GRO- α) pada sel epitel bronkial dan sel otot polos bronkial manusia dengan mensekresi IL-17A dan IL-17F yang menyebabkan penumpukan neutrofil sehingga terjadi inflamasi pada jalan nafas (Hennes *et al.*, 2004; Gao *et al.*, 2017).

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pro-inflamasi yang diproduksi banyak sel (makrofag teraktivasi, sel endotel) dan berperan pada imunitas alami maupun adaptif. Efek utama peningkatan IL-6 dalam sirkulasi bertempat jauh dari lokasi asalnya, berbeda dengan sitokin lain yang berfungsi secara parakrin atau autokrin (Abbas *et al.*, 2009).

IL-6 telah terbukti mempromosikan diferensiasi Th17 dan menekan diferensiasi Th1. IL-6 juga dapat memodulasi intensitas respon imun dengan menghambat perkembangan T *regulator* (Treg). Dari paparan diatas, IL-6 diduga dapat menjadi faktor kunci dalam menentukan keseimbangan sel T CD4 + menjadi sel Treg atau sel inflamasi Th17. Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Alwakil didapatkan korelasi negatif antara tingkat serum IL-6 dan fungsi paru pada pasien asma (Rincon *et al.*, 2012; Alwakil *et al.*, 2012).

Tatalaksana asma mencakup edukasi, penghindaran faktor pencetus serta obat-obatan atau medikamentosa. Terapi medikamentosa pada asma dibagi menjadi 2 kelompok besar yaitu pereda (*reliever*) dan pengendali (*controller*). *Controller* atau pengendali adalah obat-obatan yang digunakan setiap hari dalam jangka panjang untuk mengontrol gejala, diantaranya adalah glukokortikosteroid inhalasi, *leukotriene modifiers*, *long acting β_2 agonist* dikombinasikan dengan

glukokortikosteroid inhalasi, *sustained-release theophylline*, *cromones*, dan anti-IgE (GINA, 2018). Glukokortikosteroid inhalasi adalah obat pengontrol yang paling efektif yang tersedia saat ini. Namun demikian obat-obatan asma ini tidak menyembuhkan asma secara total dan penghentian terapi akan menimbulkan gejala kekambuhan (Bateman *et al.*, 2008). Penggunaan jangka panjang inhalasi kortikosteroid dapat menimbulkan efek samping seperti nyeri telan, faringitis, disfonia dan candidiasis oral juga faring (Pinto *et al.*, 2013). Oleh karena itu diperlukan studi untuk mencari alternatif lain dalam pengobatan dan pengendalian asma.

Nigella sativa (jinten hitam) merupakan salah satu tanaman yang bermanfaat untuk pengobatan asma. Beberapa penelitian menyebutkan manfaat biji *N. sativa* dalam memperbaiki gejala asma dan rinitis alergi. Sedangkan penelitian oleh Alsamarai tahun 2012 pada penderita rhinitis alergika menyebutkan adanya perbaikan klinis setelah pemberian *N. sativa* (Alsamarai *et al.*, 2012). Barlianto menyatakan bahwa pemberian *N. sativa* terbukti dapat menurunkan tingkat Th17 dan meningkatkan Treg (Barlianto *et al.*, 2018).

Ahmad merekomendasikan *N. sativa* sebagai adjuvan terapi pada penyakit rhinitis alergi dan alergi (Ahmad *et al.*, 2013). Salah satu kandungan *N. sativa* yaitu asam linoleat, memiliki efek anti alergi dengan cara menurunkan sitokin pro-inflamasi, produksi histamin dan pembentukan IgE (Islam *et al.*, 2017). Selain itu, thymoquinone yang terkandung dalam jinten hitam memiliki efek antiinflamasi, dengan menurunkan sitokin dari Th2 yaitu IL-4, IL-5 dan IL-13, eosinofilia di paru, lipooksigenase serta siklooksigenase, IgE dalam darah, menghambat influks Ca^{2+} sehingga dapat mencegah degranulasi sel mast (Azimi *et al.*, 2017).

Tujuan tatalaksana asma anak secara umum adalah mencapai kendali asma sehingga menjamin tercapainya potensi tumbuh kembang anak secara optimal (UKK Pulmonologi PP IDAI, 2015). Secara klinis, keberhasilan kontrol gejala asma dapat dinilai dengan sistem skoring. Salah satu sistem skoring asma anak yang telah tervalidasi adalah *Asthma Control Test*. Tetapi tidak semua metode kontrol asma menyertakan pengukuran fungsi paru. Salah satu alat atau metode untuk menilai kontrol asma secara klinis tanpa menyertakan pengukuran fungsi paru adalah ACT (GINA, 2016).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian terapi tambahan dengan *N. sativa* dapat memperbaiki kontrol asma. Pemberian *N. sativa* dapat meningkatkan kontrol asma baik pada pemberian sebagai terapi tambahan dengan terapi standart maupun sebagai tambahan dengan imunoterapi dan probiotik. ACT mempunyai akurasi yang lebih baik untuk penilaian kontrol asma (Jia *et al.*, 2013).

Penelitian ini akan membandingkan pengaruh pemberian *N. sativa* terhadap kadar IL-6 dan IgE plasma serta perbaikan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang (mendapat terapi standar asma tanpa mendapat imunoterapi). Penelitian ini akan membahas hubungan antara kadar IL-6 dan IgE plasma terhadap skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah *Nigella sativa* mempengaruhi kadar IgE dan IL-6 plasma serta perbaikan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang?

1.2.1 Rumusan Sub-masalah

1. Apakah pemberian *N. sativa* dapat menurunkan kadar IgE dan IL-6 pada anak dengan asma ringan dan sedang?
2. Apakah pemberian *N. sativa* dapat meningkatkan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang?
3. Apakah terdapat hubungan antara penurunan IgE dan IL-6 plasma serta peningkatan skor *Asthma Control Test* setelah pemberian *N. sativa* pada anak asma ringan dan sedang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan bahwa pemberian *Nigella sativa* dapat mempengaruhi kadar IgE dan IL-6 plasma serta perbaikan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan bahwa pemberian *N. sativa* dapat menurunkan kadar IgE dan IL-6 plasma pada anak dengan asma ringan dan sedang.
2. Membuktikan bahwa pemberian *N. sativa* dapat meningkatkan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang.
3. Membuktikan bahwa terdapat hubungan antara penurunan kadar IgE dan IL-6 terhadap peningkatan skor *Asthma Control Test* setelah pemberian *N. sativa* pada anak asma ringan dan sedang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

Penelitian ini memberikan manfaat klinis berupa penggunaan *Nigella sativa* dapat memperbaiki skor *Asthma Control Test* pada anak asma ringan dan sedang.

1.4.2 Manfaat Akademis

1. Mengetahui bahwa pemberian *N. sativa* dapat menurunkan kadar IgE dan IL-6 plasma pada anak dengan asma ringan dan sedang.
2. Mengetahui bahwa pemberian *N. sativa* dapat meningkatkan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang.
3. Mengetahui bahwa terdapat hubungan antara penurunan kadar IgE dan IL-6 terhadap peningkatan skor *Asthma Control Test* setelah pemberian *N. sativa* pada anak asma ringan dan sedang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asma

2.1.1 Definisi

Definisi asma berdasarkan Pedoman Nasional Asma Anak (PNAA) adalah mengi dan atau batuk dengan karakteristik timbul secara episodik dan atau kronis, cenderung pada malam/dini hari, musiman, adanya faktor pencetus dan bersifat *reversible* baik secara spontan maupun dengan pengobatan, serta adanya riwayat asma atau atopi lain pada pasien atau keluarganya, sedangkan sebab-sebab lain sudah disingkirkan (Rahajoe et al., 2016).

The Global Initiative for Asthma (GINA) menyatakan, asma adalah penyakit inflamasi kronis saluran napas dengan banyak sel yang berperan khususnya sel mast, eosinofil, dan limfosit T dan berhubungan dengan peningkatan kepekaan saluran napas sehingga menyebabkan episode mengi berulang, sesak napas, rasa dada tertekan, dan batuk khususnya pada malam atau dini hari. Gejala ini berhubungan dengan obstruksi saluran napas yang luas dan bervariasi dengan sifat sebagian reversibel baik secara spontan maupun dengan pengobatan. Inflamasi ini juga berhubungan dengan hipereaktivitas jalan napas terhadap berbagai rangsangan (GINA, 2014).

Unit Kelompok Kerja Respirologi Ikatan Dokter Anak Indonesia (UKK IDAI) mendefinisikan, asma adalah penyakit saluran respiratori dengan dasar inflamasi kronis yang mengakibatkan obstruksi dan hiperreaktivitas saluran respiratori dengan derajat bervariasi. Manifestasi klinis asma dapat berupa batuk, *wheezing*, sesak napas, dada tertekan yang timbul secara kronis dan atau berulang,

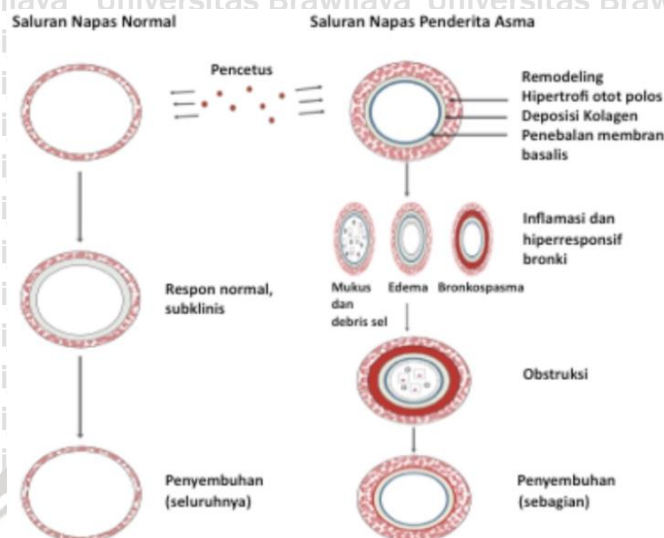
reversible, cenderung memberat pada malam atau dini hari, dan biasanya timbul jika ada pencetus (Rahajoe *et al.*, 2016).

2.1.2 Patogenesis Asma

Asma merupakan penyakit inflamasi kronis, hiperesponsif dan remodeling saluran napas yang menyebabkan terjadinya sumbatan saluran napas. Penyakit ini dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Infeksi, paparan asap rokok, stres, polutan, alergen dan merokok merupakan faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya asma. Terbentuknya alergen IgE-spesifik yang terjadi diawal kehidupan merupakan faktor risiko asma yang penting (GINA, 2014).

Asma yang persisten terjadi karena inflamasi saluran napas yang kronis. Inflamasi tersebut terjadi karena peningkatan jumlah sel mast, eosinofil, limfosit, makrofag, dan sel dendrit. Selain itu, inflamasi pada asma disebabkan oleh faktor struktur saluran napas yaitu sel epitel dan sel otot polos. Inflamasi dan struktur saluran napas tersebut akan memproduksi mediator seperti sitokin, kemokin dan leukotrin yang akan secara intensif menimbulkan inflamasi, penyempitan dan hiperesponsif saluran napas (Papadopoulos *et al.*, 2012).

Hiperesponsif saluran napas berhubungan dengan kontraksi otot polos sebagai respon terhadap iritan non spesifik dan infeksi virus, sedangkan pada penderita atopi dapat disebabkan karena alergen yang spesifik. Episode akut penyempitan bronkus disebabkan oleh edema, infiltrasi oleh sel inflamasi, hipersekresi mukus, kontraksi otot polos dan deskuamasi epitel. Perubahan ini bersifat reversibel dan dapat menjadi progresif dan konstan (Rahajoe *et al.*, 2016).



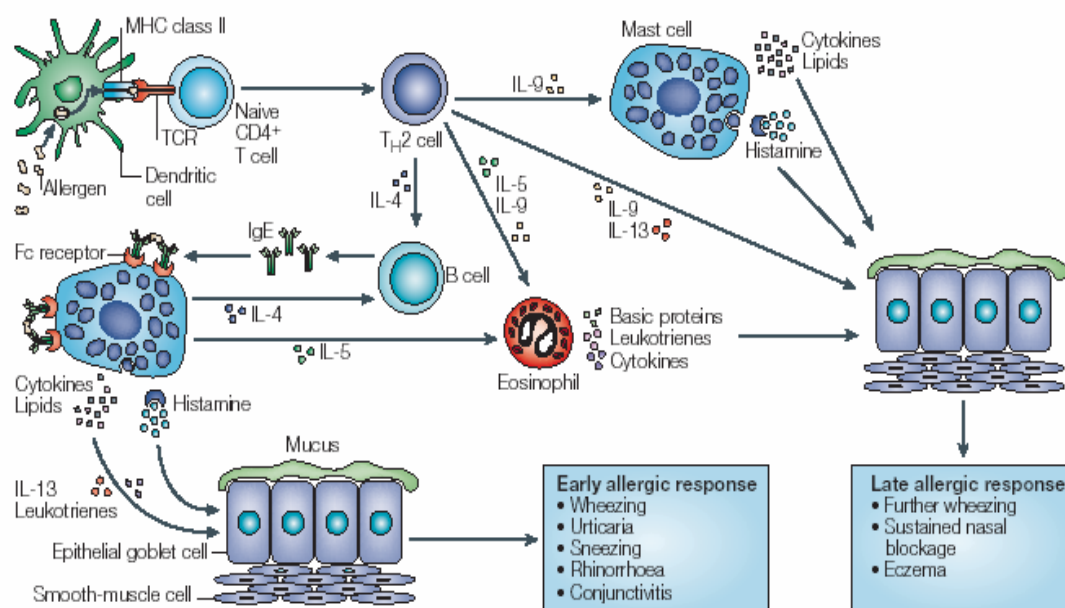
Gambar 2.1 Perbandingan saluran napas normal dan pada asma.

Pada asma terjadi remodeling otot polos bronkus yang diperberat dengan adanya edema, bronkospasme, dan produksi mukus yang berlebih sehingga dapat menyebabkan obstruksi pada saluran napas.

Dikutip dari: Rahajoe *et al.*, 2016

Respon imun yang terbentuk pada asma terjadi akibat aktivasi limfosit T oleh antigen yang dipresentasikan oleh sel-sel aksesoris seperti sel dendrit melalui proses yang melibatkan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) (Gambar 2.2). *Major Histocompatibility Complex* kelas II bekerja pada sel T CD4⁺ dan MHC kelas I bekerja pada sel T CD8⁺ (Supriyatno & Wahyudin, 2010). Sel dendritik merupakan *antigen presenting cells* (APC) pada saluran napas. Sel dendritik terbentuk dari prekursornya di dalam sumsum tulang kemudian membentuk jaringan yang luas dan sel-selnya saling berhubungan di dalam epitel saluran napas. Sel-sel tersebut akan bermigrasi menuju kumpulan sel-sel limfoid di bawah pengaruh *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) yaitu sitokin yang terbentuk oleh aktivasi sel epitel, fibroblas, sel T, makrofag, dan sel mast. Setelah antigen ditangkap, sel dendritik berpindah menuju daerah yang banyak mengandung limfosit. Di tempat ini, dengan pengaruh sitokin-sitokin

lainnya, sel dendritik menjadi matur dan berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) yang efektif. Sel dendritik juga mendorong polarisasi sel T *naïve*-Th0 menuju Th2 yang mengkoordinasi sekresi sitokin-sitokin yang termasuk dalam kelompok kromosom 5q31-33 (Yacoub *et al.*, 2012).



Gambar 2.2 Mekanisme alergi.

Setelah APC mempresentasikan alergen atau antigen kepada sel limfosit T dengan bantuan major histocompatibility (MHC) kelas II, limfosit T akan membawa ciri antigen spesifik, teraktivasi kemudian berdiferensiasi dan berproliferasi. Limfosit T spesifik, Th2 dan produknya akan mempengaruhi dan mengontrol limfosit B dalam memproduksi imunoglobulin. Interaksi alergen pada limfosit B dengan limfosit T spesifik alergen akan menyebabkan limfosit B memproduksi IgE spesifik alergen. Paparan ulang oleh alergen yang sama akan meningkatkan produksi IgE spesifik. Imunoglobulin E spesifik akan berikatan dengan sel-sel yang mempunyai reseptor IgE seperti sel mast, basofil, eosinofil, makrofag dan platelet. Bila alergen berikatan dengan sel tersebut maka sel akan teraktivasi dan berdegranulasi mengeluarkan mediator yang berperan pada reaksi inflamasi

Dikutip dari: Yacoub *et al.*, 2012.

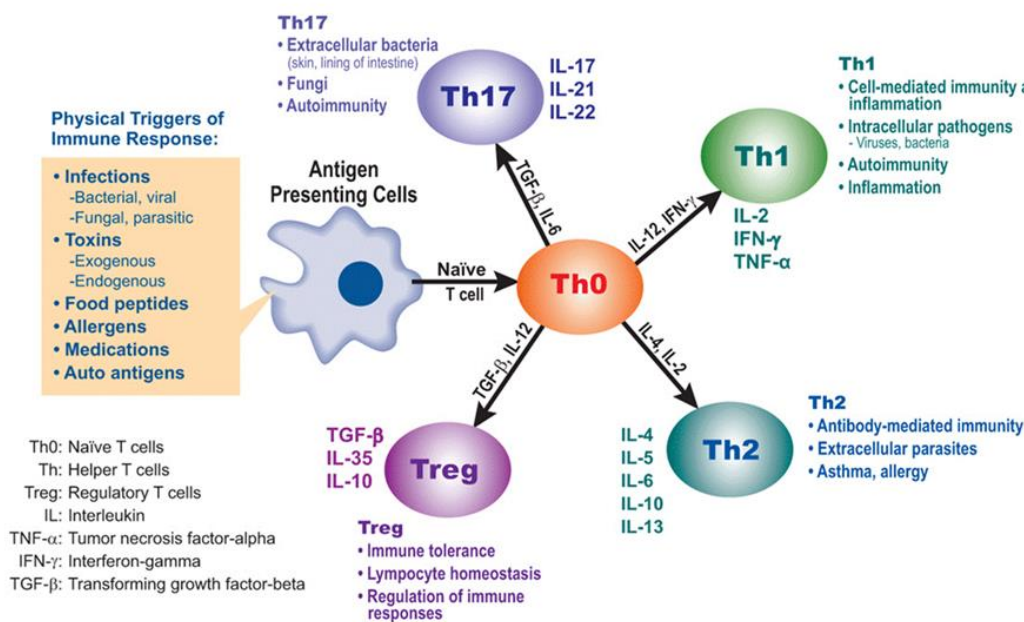
Sel Th2 inilah yang akan menginduksi melalui interleukin atau sitokin agar sel-sel plasma membentuk IgE, sel-sel radang lain seperti mastosit, makrofag, sel epitel, eosinofil, neutrofil, trombosit serta limfosit untuk mengeluarkan mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin (PG), leukotrien (LT), *platelet activating*

factor (PAF), bradikinin, tromboksin (TX), dan lain-lain. Sintesis IgE spesifik tergantung limfosit CD4⁺ Th2 yang mensekresikan sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13. Interleukin-4 merupakan sitokin yang menginduksi limfosit B melakukan *switching* menjadi isotype IgE. Sel-sel ini bekerja dengan mempengaruhi organ sasaran yang dapat menginduksi kontraksi otot polos saluran pernapasan sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding vaskular, edema saluran napas, infiltrasi sel-sel radang, hipersekresi mukus, keluarnya plasma protein melalui mikrovaskular bronkus dan fibrosis sub epitel sehingga menimbulkan hipereaktivitas saluran napas. Faktor lainnya yang dapat menginduksi pelepasan mediator adalah obat-obatan, latihan, udara dingin, dan stress (Deo *et al.*, 2010).

Sitokin yang berperan pada asma dihasilkan oleh subset *T helper* (Th). Terdapat 3 jenis Th yang berperan di dalam patogenesis asma yaitu (Gambar 2.2): (1) Limfosit Th1 berasal dari Th0 yang diinduksi oleh IL-12 yang diproduksi oleh sel dendrit dan aktivasi oleh *signal transducer and activator of transcription 1* (STAT1) dan faktor transkripsi T-bet. Sel Th1 akan memproduksi interferon gamma (IFN- γ) (Zhu *et al.*, 2016). Sel Th1 berfungsi sebagai mekanisme perlawanan terhadap patogen intraselular dengan bentuk aktif sebagai makrofag, sel *natural killer* (sel NK) dan sel B. Selanjutnya sel B akan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi yaitu imunoglobulin (Ig) M, IgA, IgG1, IgG2 dan IgG3. Jika fungsi Th1 terlalu berlebihan maka akan menginduksi terjadinya penyakit autoimun; (2) Limfosit Th2 berasal dari sel Th0 di bawah stimulasi interleukin-4 (IL-4), faktor transkripsi STAT-6 dan GATA-3. Th2 memproduksi sitokin IL-4, IL-5 dan IL-13 yang berperan penting dalam penyakit atopi. Interleukin 4 akan menginduksi *switching* sel B untuk memproduksi IgE spesifik. Interleukin 5

mengaktivasi dan diferensiasi eosinofil. Interleukin 13 memproduksi IgE; (3)

Limfosit Th17 berasal dari Th0. Sel Th17 akan mengekspresikan retinoid-related orphan receptor- γ (ROR- γ) untuk menghasilkan IL-17. Interleukin-17 berperan dalam inflamasi kronis dan penyakit autoimun (Trevor & Deshane, 2014).



Gambar 2.3 Peran T-helper secara fisiologis dan di dalam penyakit.

Th-1 memproduksi IFN- γ dan TNF- α . Mereka bertanggungjawab untuk melindungi patogen intraseluler dan terlibat di dalam patogenesis inflamasi kronis dan penyakit autoimun. Th2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13. Subset ini melindungi individu dari infeksi parasit tetapi terlibat di dalam patogenesis penyakit alergi dan atopi. Sel Th17 mengekspresikan memproduksi IL-17A, IL-21, dan IL-22. Subset ini berfungsi melindungi tubuh dari infeksi jamur dan bakteri ekstraselluler serta terlibat di dalam patogenesis penyakit autoimun.

Dikutip dari: Pacholewska *et al.*, 2017

2.1.3 Diagnosis, Klasifikasi dan Terapi Asma

Mekanisme yang mendasari terjadinya asma pada anak dan dewasa adalah sama. Namun, ada beberapa permasalahan pada asma anak yang tidak dijumpai pada dewasa karena bervariasinya perjalanan alamiah penyakit, kurangnya bukti ilmiah yang baik, kesulitan menentukan diagnosis dan pemberian obat, serta bervariasinya respons terhadap terapi yang sering tidak dapat

diprediksi sebelumnya. Batuk serta mengi merupakan gejala utama pada asma, tetapi gejala ini menjadi tidak spesifik terutama pada anak usia kurang dari 5 tahun, sehingga ada beberapa pendekatan diagnosis untuk asma. Pendekatan diagnosis asma pada anak usia kurang dari 5 tahun menggunakan skor indeks prediksi asma (IPA). Diagnosis asma ditegakkan apabila ditemukan mengi berulang ditambah dengan 2 kriteria mayor atau 1 kriteria mayor dan 2 minor (Tabel 2.1) (Supriyatno & Wahyudin, 2010).

Tabel 2.1 Kriteria Indeks Prediksi Asma (IPA)

1. Memiliki riwayat 4 atau lebih episode mengi dengan minimal 1 diagnosis dilakukan oleh dokter
2. Sebagai tambahan, memiliki riwayat 4 atau lebih episode mengi dengan minimal 1 dikonfirmasi oleh dokter

mIPA: kriteria mayor

- Riwayat orangtua dengan asma
- Dermatitis atopi
- Positif sensitive terhadap ≥ 1 aeroalergen

mIPA: kriteria minor

- Sensitif terhadap susu, telur atau kacang
- Mengi yang tidak berhubungan dengan flu
- Eosinofil darah $\geq 4\%$

IPA: kriteria mayor

- Riwayat orangtua dengan asma
- Dermatitis atopi

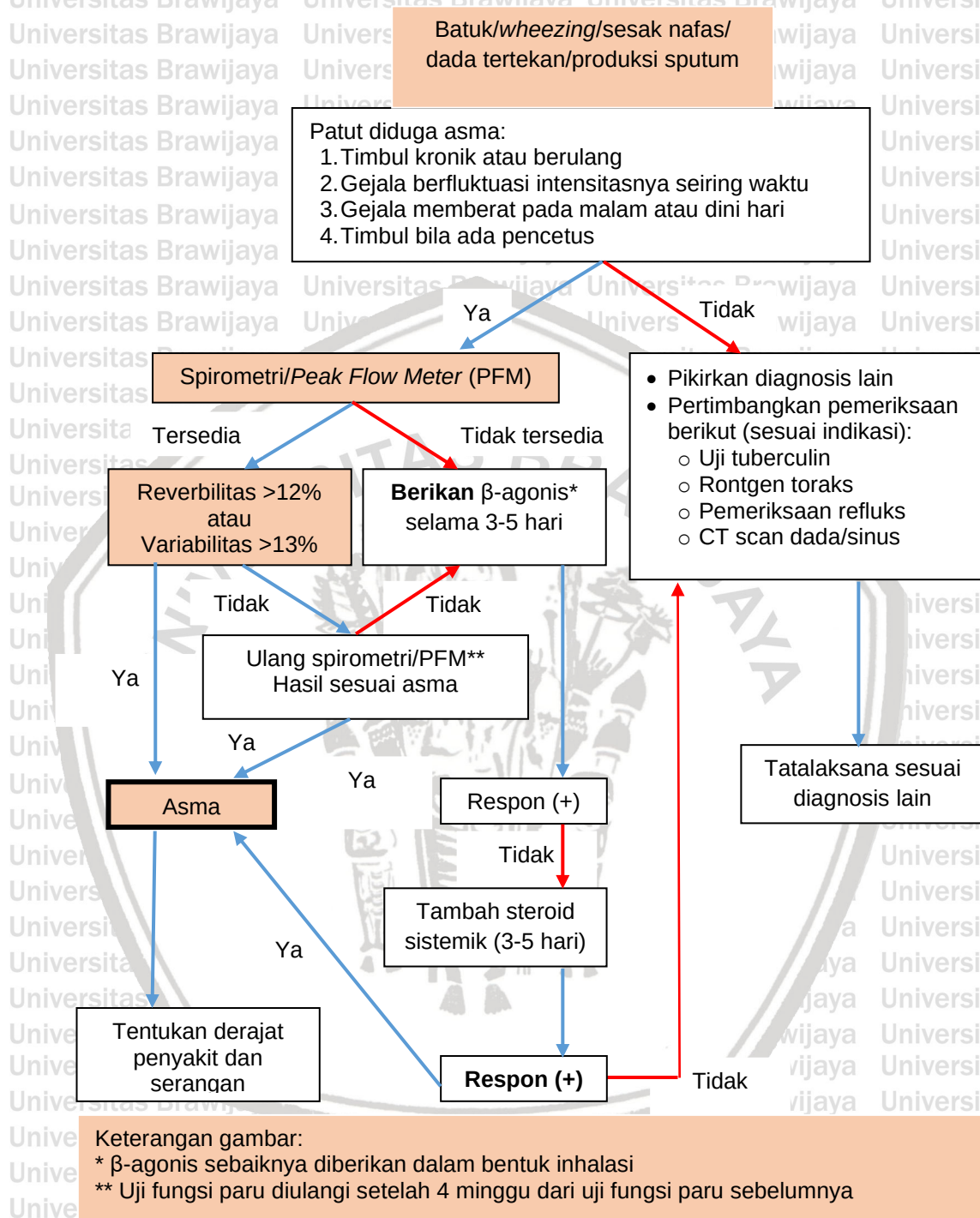
IPA: kriteria minor

- Terdiagnosis rhinitis alergi
- Mengi yang tidak berhubungan dengan flu
- Eosinofil darah $\geq 4\%$

Untuk anak usia < 5 tahun digunakan kriteria IPA untuk membantu diagnosis asma. Seorang anak dicurigai asma bila memiliki riwayat 4 atau lebih episode mengi dengan minimal 1 kali pernah dilakukan diagnosis oleh dokter atau minimal dikonfirmasi dokter, serta memenuhi kriteria 1 mayor dan 2 minor atau 2 kriteria mayor.

Dikutip dari: Chung-il *et al.*, 2015

Pada anak usia di atas 5 tahun, alur diagnosis asma berdasarkan pedoman nasional asma anak yang melibatkan kondisi klinis dan pemeriksaan penunjang seperti tampak pada Gambar 2.4 (Rahajoe *et al.*, 2016).



Gambar 2.4 Alur diagnosis asma.

Pada anak dengan batuk dan mengi, bila dari anamnesis dicurigai suatu asma, dilakukan pemeriksaan spirometri (bila memungkinkan), jika diberikan bronkodilator membaik, maka kemungkinan suatu asma. Kemudian ditentukan derajat dan pencetus asma. Derajat asma menentukan terapi yang akan diberikan.

Dikutip dari: Rahajoe *et al.*, 2016

Klasifikasi berdasarkan frekuensi timbulnya gejala, dibagi menjadi asma intermiten, persisten ringan, persisten sedang, dan persisten berat dengan kriteria sebagai berikut: a) asma intermiten ditandai dengan gejala kurang dari 1 kali/minggu, serangan singkat, gejala nokturnal tidak lebih dari 2 kali/bulan (≤ 2 kali), $FEV_1 \geq 80\%$ predicted atau $PEF \geq 80\%$ nilai terbaik individu, dan variabilitas PEF atau $FEV_1 < 20\%$, b) asma persisten ringan ditandai dengan gejala lebih dari 1 kali/minggu tetapi kurang dari 1 kali/hari, serangan dapat mengganggu aktivitas dan tidur, gejala nokturnal > 2 kali/bulan, $FEV_1 \geq 80\%$ predicted atau $PEF \geq 80\%$ nilai terbaik individu, dan variabilitas PEF atau $FEV_1 20-30\%$, c) asma persisten sedang ditandai dengan gejala terjadi setiap hari, serangan dapat mengganggu aktivitas dan tidur, gejala nokturnal > 1 dalam seminggu, menggunakan agonis- β_2 kerja pendek setiap hari, $FEV_1 60-80\%$ predicted atau $PEF 60-80\%$ nilai terbaik individu, dan variabilitas PEF atau $FEV_1 > 30\%$, d) asma persisten berat ditandai dengan gejala terjadi setiap hari, serangan sering terjadi, gejala nokturnal sering terjadi, $FEV_1 \leq 60\%$ predicted atau $PEF \leq 60\%$ nilai terbaik individu, dan variabilitas PEF atau $FEV_1 > 30\%$ (GINA, 2016).

Tabel 2.2 Derajat berdasarkan frekuensi gejala asma

Derajat asma	Frekuensi gejala asma
Intermiten	Episode gejala asma $< 6x$ / tahun atau jarak antar gejala ≥ 6 minggu
Persisten ringan	Episode gejala asma $> 1x$ / bulan dan $< 1x$ / minggu
Persisten sedang	Episode gejala asma $> 1x$ / minggu, namun tidak setiap hari
Persisten berat	Episode gejala asma terjadi hampir setiap hari

Terdapat 4 derajat asma berdasarkan tingkat episode terjadinya gejala yaitu intermiten, persisten ringan, sedang dan berat.

Dikutip dari: Rahajoe et al., 2016

Serangan asma adalah episode peningkatan yang progresif gejala asma seperti batuk, sesak napas, *wheezing*, rasa dada tertekan atau kombinasi dari gejala-gejala tersebut. Kejadian pada serangan asma disebabkan oleh penyempitan saluran napas yang disebabkan oleh spasme otot polos bronkus, edema mukosa karena inflamasi dan sekresi mukus berlebih. Penyempitan ini mengakibatkan peningkatan tahanan saluran napas, terperangkapnya udara dan pengembangan paru yang berlebihan. Berdasarkan derajat serangan asma dibagi menjadi asma serangan ringan sedang, asma serangan berat dan serangan asma dengan ancaman henti napas (Rahajoe *et al.*, 2016). Derajat serangan seperti yang dijelaskan pada table 2.3.

Tabel 2.3 Derajat berdasarkan serangan gejala asma

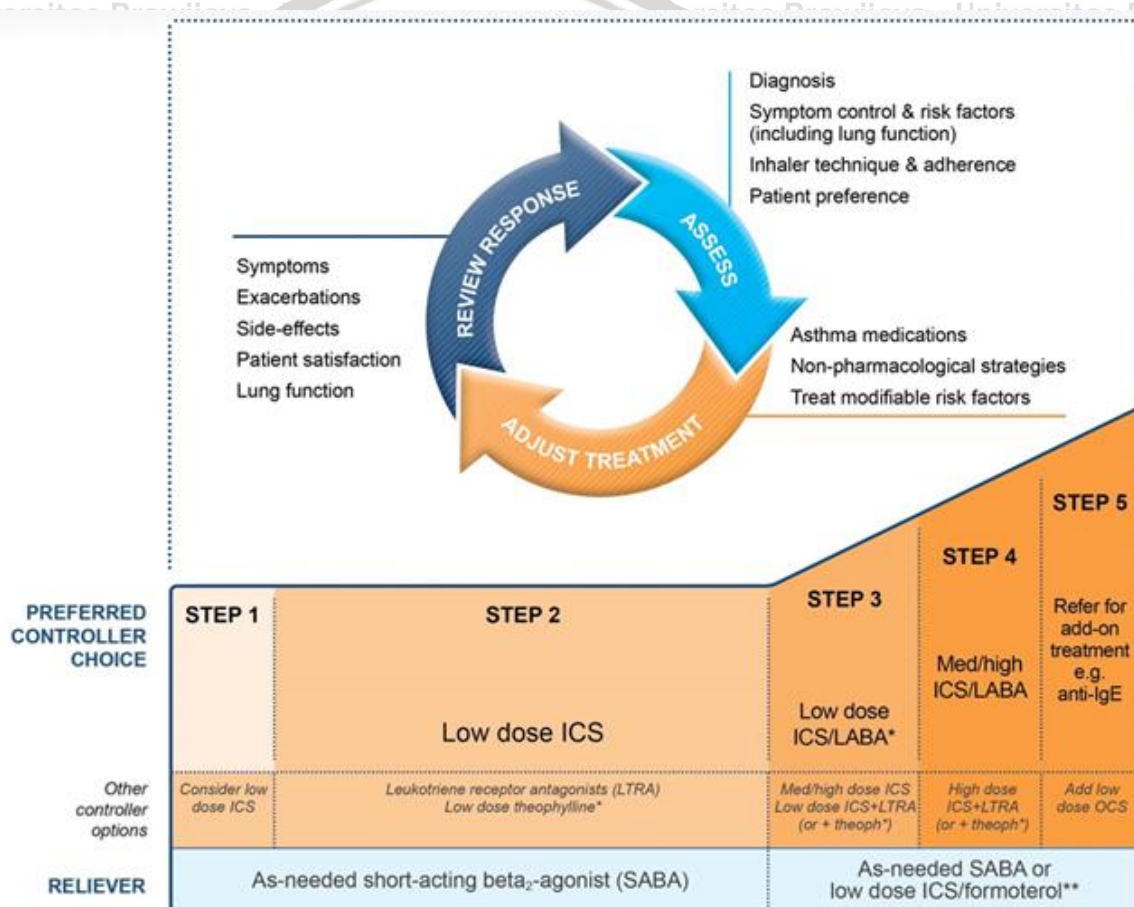
Asma serangan ringan sedang	Asma serangan berat	Serangan asma dengan ancaman henti napas
Bicara dalam kalimat	Bicara dalam kata	Mengantuk
Lebih senang duduk daripada berbaring	Duduk bertopang lengan	Letargi
Tidak gelisah	Gelisah	Suara napas tak terdengar
Frekuensi napas meningkat	Frekuensi napas meningkat	
Frekuensi nadi meningkat	Frekuensi nadi meningkat	
Retraksi minimal	Retraksi jelas	
SpO2 90-95%	SpO2 <90%	
PEF >50% prediksi atau terbaik	PEF ≤50% prediksi atau terbaik	

Terdapat 3 derajat berdasarkan serangan gejala asma yaitu serangan ringan-sedang, serangan berat dan ancaman henti napas.

Dikutip dari: Rahajoe *et al.*, 2016

Tujuan manajemen asma jangka panjang adalah mengontrol gejala agar mempertahankan tingkat aktivitas normal dan mengurangi risiko timbulnya eksaserbasi, keterbatasan aliran udara yang menetap dan efek samping

pengobatan. Untuk mengontrol gejala memerlukan kemitraan antara pasien dan dokter/petugas layanan kesehatan. Hubungan kemitraan dapat dalam bentuk mengetahui tujuan pasien/keluarga mengenai asma mereka, strategi komunikasi yang baik, mempertimbangkan sistem perawatan kesehatan, ketersediaan obat, kebudayaan, pribadi individu sadar kesehatan dan strategi memfasilitasi komunikasi yang baik (Rahajoe *et al.*, 2016).



Gambar 2.5 Pendekatan bertahap untuk mengontrol gejala asma.

Pada tahap 1 hanya diberikan *reliever* saja, sedangkan pada tahap 2 ditambahkan dengan *controller*, selanjutnya ditambahkan dosis atau alternative obat-obatan yang lain.

Dikutip dari: GINA, 2018

Manajemen asma merupakan siklus berkelanjutan meliputi: *assess* (penilaian), *adjust treatment* (pengobatan yang sesuai) dan *review the response*

(mengkaji respon). Berdasarkan pendekatan bertahap untuk mengontrol gejala asma dan mengurangi risiko terdapat lima langkah penatalaksanaan (GINA, 2018).

Tabel 2.4 Pendekatan bertahap untuk mengontrol gejala asma

Langkah 1 Pasien membutuhkan inhalasi short-acting β_2 -agonis (SABA) untuk menghilangkan gejala asma. Pilihan ini disediakan untuk pasien dengan gejala yang jarang terjadi (kurang dari dua kali sebulan) berlangsung singkat, dan tanpa faktor risiko eksaserbasi. Pada langkah 1 bisa dipertimbangkan penambahan inhalasi kortikosteroid dosis rendah (ICS) untuk pasien yang berisiko eksaserbasi.

Langkah 2 Pasien membutuhkan obat pengendali dosis rendah (ICS dosis rendah) dan inhalasi SABA. ICS dosis rendah untuk mengurangi gejala dan mengurangi risiko eksaserbasi dan rawat inap terkait asma dan kematian.

- a) Pilihan obat lainnya adalah antagonis reseptor leukotrien meski kurang efektif dibandingkan ICS dosis rendah namun bisa digunakan untuk beberapa pasien yang menderita asma dan rhinitis alergi, atau jika pasien tidak akan menggunakan ICS.
- b) Kombinasi dosis rendah ICS/long-acting β_2 agonis (LABA) disamping pemberian SABA. Kombinasi ini dapat mengurangi gejala dan meningkatkan fungsi paru dibandingkan dengan ICS. Namun pengobatan ini lebih mahal, dan tidak mengurangi eksaserbasi.
- c) Pemberian ICS intermiten dengan SABA untuk asma alergi musiman murni tanpa interval gejala

Langkah 3 Pemberian satu atau dua pengendali ditambah inhalasi pereda

Langkah 4 Pemberian dua atau lebih pengendali ditambah inhalasi pereda

Langkah 5 Membutuhkan pengobatan lanjutan

Langkah 1 hanya diberikan *reliever* saja, pada langkah 2 ditambahkan dengan 1 jenis obat pengontrol, langkah 3 ditambahkan 2 jenis obat pengendali, selanjutnya ditambahkan dosis atau alternatif obat-obatan yang lain.

Dikutip dari: GINA, 2018

2.2 Imunoglobulin-E

2.2.1 Imunoglobulin E Dalam Alergi

Imunoglobulin E (IgE) merupakan molekul kunci dalam memediasi reaksi hipersensitivitas tipe 1 (asma alergi, rhinitis alergi, alergi makanan, dermatitis atopi, alergi obat dan alergi sengatan serangga). Selain itu fungsi utama dari IgE yaitu untuk memberikan kekebalan terhadap parasit, seperti cacing (Samitas K et al., 2015).

Sintesis IgE diduga terjadi melalui jalur biosintetik yang berbeda, yaitu dengan *direct class-switch recombination* (CSR) dari IgM di pusat Germinal B-sel atau secara bertahap dari IgM ke IgG1 dan kemudian dari IgG1 ke IgE, yang terjadi di luar pusat germinal. IgE memori (terhadap alergen) berasal dari IgG, hal ini menunjukkan bahwa sel B mengalami *direct CSR* menjadi IgE melalui ligasi CD40 yang diaktivasi oleh interleukin (IL) -4 atau IL-13 yang diproduksi oleh sel T-helper (Th) 2 (Froidure et al., 2016).

Ada dua macam reseptor IgE: reseptor IgE afinitas rendah (FcεRII; CD23) dan reseptor IgE afinitas tinggi (FcεRI). Reseptor IgE afinitas tinggi diekspresikan pada permukaan sel mast dan basofil sebagai tetramer ($\alpha\beta\gamma_2$). FcεRI juga diekspresikan oleh sel monosit dan sel dendritik (DC) dalam bentuk trimerik ($\alpha\gamma_2$). Dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa densitas ekspresi FcεRI pada sel basofil dan sel mast berkorelasi langsung dengan tingkat IgE pada plasma. FcεRII (CD23) dikenal sebagai reseptor afinitas rendah untuk IgE. Reseptor IgE afinitas rendah (CD23) diekspresikan oleh sel B dan sel hematopoietik lainnya (sel T, sel Langerhans, makrofag, monosit, eosinofil, dan trombosit). Ekspresi CD23 meregulasi aktivasi IgE dan interleukin (IL) -4. CD23 juga berperan meregulasi IgE, diferensiasi sel-B, aktivasi monosit dan sel APC (Samitas K et al., 2015).

2.2.2 Peran IgE pada Asma

IgE mempunyai peran sentral dalam patofisiologi peradangan pada alergi dan asma. Penelitian oleh Gusareva telah menunjukkan hubungan antara alergen dan asma, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara IgE spesifik atau total IgE dan kondisi alergi. IgE juga dapat mengaktivasi sel T melalui presentasi allergen yang dimediasi oleh IgE. Sitokin yang berasal dari sel T seperti IL-5 dan IL-13 berperan terhadap sekresi lendir dan infiltrasi eosinofilik, yang keduanya terlibat dalam remodeling saluran napas (Gusareva et al., 2007).

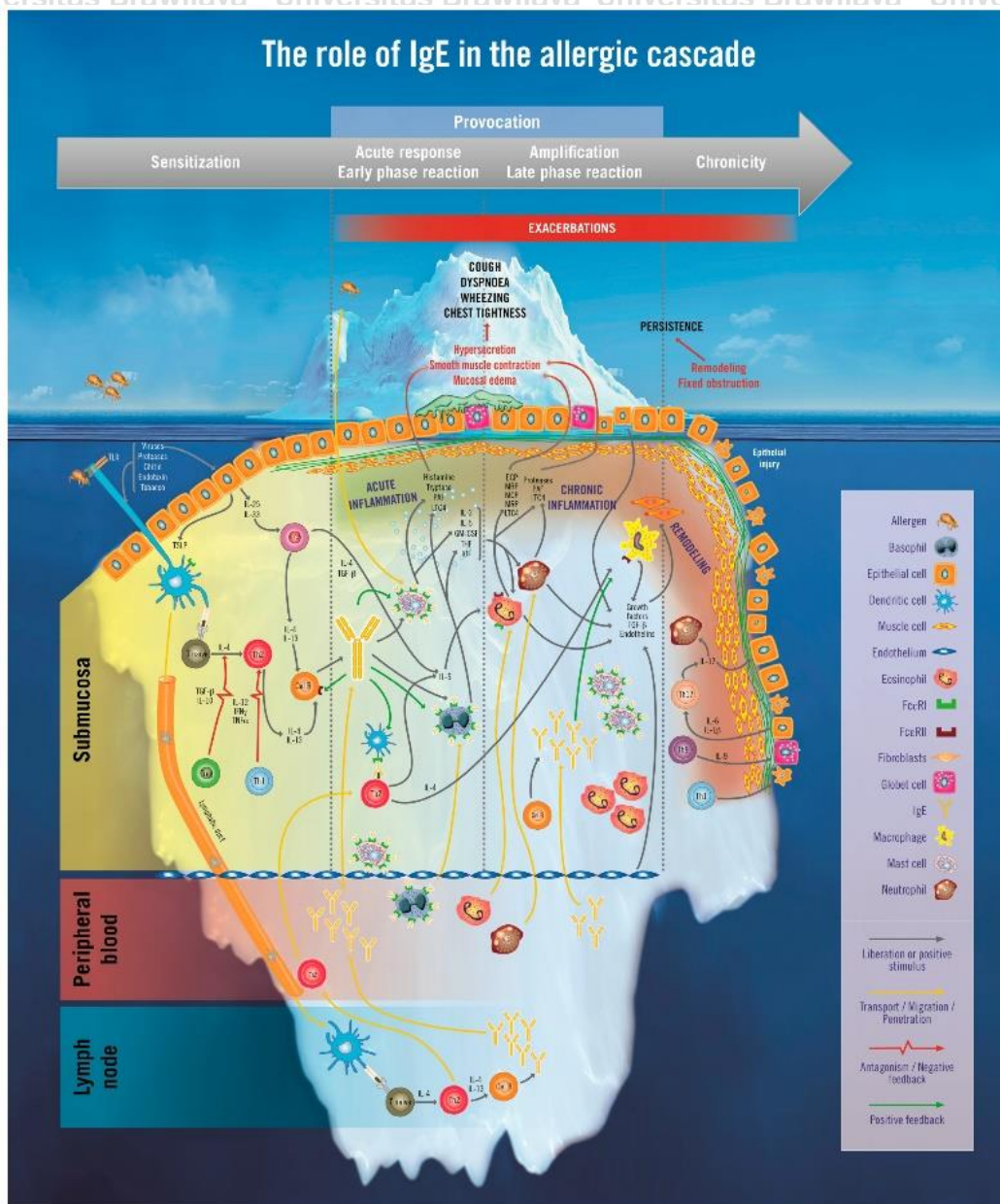
Setelah terpapar oleh allergen yang pertama, sel-sel APC mempresentasikan ke sel T naif (Th0) dan mempromosikan untuk menjadi sel Th2. Hal ini menyebabkan aktivasi IL-4 dan IL-13, sehingga menyebabkan meningkatkan ekspresi FcεRII dan memicu sel B untuk menghasilkan IgE spesifik terhadap alergen. Selama proses sekresi IgE pada plasma, sel limfosit B juga mengekspresikan IgE yang terikat pada membran yang membantu dalam memproses antigen dan transduksi sinyal. IgE yang diproduksi mengikat FcεRI pada sel mast dan basofil dan membuatnya sensitive terhadap alergen. Paparan alergen selanjutnya menyebabkan terjadinya ikatan IgE dengan sel mast dan basofil. Hal ini menginduksi degranulasi dan pelepasan histamin, *tryptase*, *cysteine-leukotrienes* dan faktor-faktor aktivasi platelet. Mediator ini menyebabkan terjadinya edema dan bronkokonstriksi, yang merupakan gejala utama dari respon awal alergi (Samitas et al., 2010).

Aktivasi mediator sel mast dan basofil yang sudah terbentuk selama respon awal menginduksi produksi dan pelepasan sitokin dan kemokin seperti IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, CC chemokine ligand-5 dan *granulocyte-macrophage colony-*

stimulating factor, yang merekrut neutrofil, eosinofil dan basofil, sel-T dan makrofag ke tempat peradangan. Proses ini dikenal sebagai respons alergi/asma tipe lambat. Peristiwa ini membutuhkan waktu berjam-jam untuk mengembangkan dan meningkatkan hipersekresi lendir, peradangan saluran napas dan hiperresponsif (Galli & Tsai, 2012).

Saluran udara pada penderita asma didominasi oleh eosinofil, sel mast dan sel Th2 yang menghasilkan berbagai sitokin seperti IL-4, IL-5 dan IL-13 yang berperan dalam peradangan saluran napas dan induksi remodeling saluran napas. IL-4 merangsang sintesis dan pelepasan IgE dari sel-B dan menjadi mediator remodeling saluran napas dengan meningkatkan sintesis actin dan kolagen III pada otot polos bronkus. IL-13 menginduksi peradangan saluran udara eosinofilik dan meningkatkan metaplasia lendir, fibrosis subepitel dan remodeling saluran napas. Eosinofil juga memproduksi dan mengekspresikan faktor fibrogenik, terutama faktor pertumbuhan (TGF)- β 1. Sitokin lain yang meningkat pada saluran udara penderita asma yaitu osteopontin yang sangat erat kaitannya dengan remodeling saluran napas. Dengan demikian, IgE secara tidak langsung berkontribusi terhadap remodeling saluran napas dengan meningkatkan produksi dan pelepasan mediator inflamasi tersebut (Samitas *et al.*, 2010).

Penelitian oleh Deo pada tahun 2010 didapatkan hasil bahwa jumlah IgE dalam darah menunjukkan derajat proses inflamasi pada kondisi alergi dan derajat obstruksi pada asma berhubungan langsung dengan konsentrasi IgE dalam sirkulasi. Manise pada penelitiannya mengatakan bahwa peningkatan IgE berhubungan dengan peningkatan dari sitokin seperti IL-5, IL-6, IL-7 dan TNF- α yang berkontribusi terhadap terjadinya inflamasi pada asma (Deo *et al.*, 2010; Manise *et al.*, 2013).



Gambar 2.6 Peran IgE pada alergi.

Setelah terpapar oleh allergen, sel-sel APC mempresentasikan ke sel T naif (Th0) dan mempromosikan untuk menjadi sel Th2. Terjadi aktivasi IL-4 dan IL-13 dan memicu sel B untuk menghasilkan IgE spesifik terhadap allergen. Paparan allergen selanjutnya menyebabkan terjadinya ikatan IgE dengan sel mast dan basofil. Hal ini menginduksi degranulasi dan pelepasan histamin, tryptase, cysteine-leukotrienes dan faktor-faktor aktivasi platelet yang menyebabkan terjadinya edema dan bronkokonstriksi, hipersekresi mucus dan edema mukosa.

Dikutip dari: Palomares *et al.*, 2017

2.3 Interleukin-6

2.3.1 Karakteristik IL-6

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pro-inflamasi yang diproduksi banyak sel (makrofag teraktivasi, sel endotel) dan berperan pada imunitas alami maupun adaptif. IL-6 menstimulasi sintesis protein fase akut oleh hepatosit dan menstimulasi pertumbuhan limfosit B. Berbeda dengan sitokin lain yang berfungsi secara parakrin atau autokrin, efek utama peningkatan IL-6 dalam sirkulasi bertempat jauh dari lokasi asalnya. IL-6 merupakan mediator mayor sintesis protein fase akut (CRP) oleh hepatosit (Tanaka *et al.*, 2014).

Interleukin 6 diproduksi sebagai bagian dari respon kekebalan tubuh manusia untuk trauma. Ia dilepaskan pada 1-4 jam setelah trauma dan tetap bertahan selama beberapa hari sebelum mulai menurun. Efeknya meliputi diferensiasi dan aktivasi sel B, aktivasi sel *natural killer* dan pelepasan antagonis reseptor *tumor necrosis factor*, tetapi tidak terbatas pada maturasi. Efek ini timbul setelah interaksi dengan reseptor sistem IL-6 yang terdiri dari *ligan binding α -subunit* (IL-6R) dan *signal transducing β -subunit* (gp130). Oleh karena itu ia memiliki efek pro dan anti-inflamasi sebagaimana pengelompokannya dalam sel Th17 (Okeny *et al.*, 2015; Yacoub *et al.*, 2012)

Inflamasi adalah mekanisme pertahanan yang kompleks di mana leukosit bermigrasi dari pembuluh darah ke jaringan yang rusak untuk menghancurkan agen yang berpotensi menyebabkan cedera jaringan. Inflamasi akut adalah respon menguntungkan yang terbatas, terutama selama infeksi, sedangkan inflamasi kronis merupakan fenomena persisten yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Salah satu ciri khas dari inflamasi akut adalah bahwa awalnya infiltrat leukosit dimana sebagian besar merupakan neutrofilik, tetapi setelah 24 hingga 48

jam sel monosit menjadi dominan. Sebaliknya, inflamasi kronis secara histologis berhubungan dengan adanya sel mononuklear, seperti makrofag dan limfosit. Respon inflamasi yang seimbang dan terkontrol bermanfaat bagi tubuh. Respon anti-inflamasi berlebihan diduga menyebabkan *immunoparalysis* dan memberikan hasil yang lebih buruk (Sousa *et al.*, 2015)

Meskipun beberapa penjelasan telah diusulkan, mekanisme yang mengontrol transisi dari neutrofil ke perekrutan monosit selama transformasi dari inflamasi akut ke kronis kurang dipahami. Hal ini kemungkinan bahwa IL-6 berperan penting dalam transisi ini. IL-6 memiliki efek ganda, di beberapa tingkat bertindak sebagai mekanisme pertahanan tetapi pada inflamasi kronis lebih ke proinflamasi (Kaplanski *et al.*, 2003)

2.3.2 Peran IL-6 Pada Asma

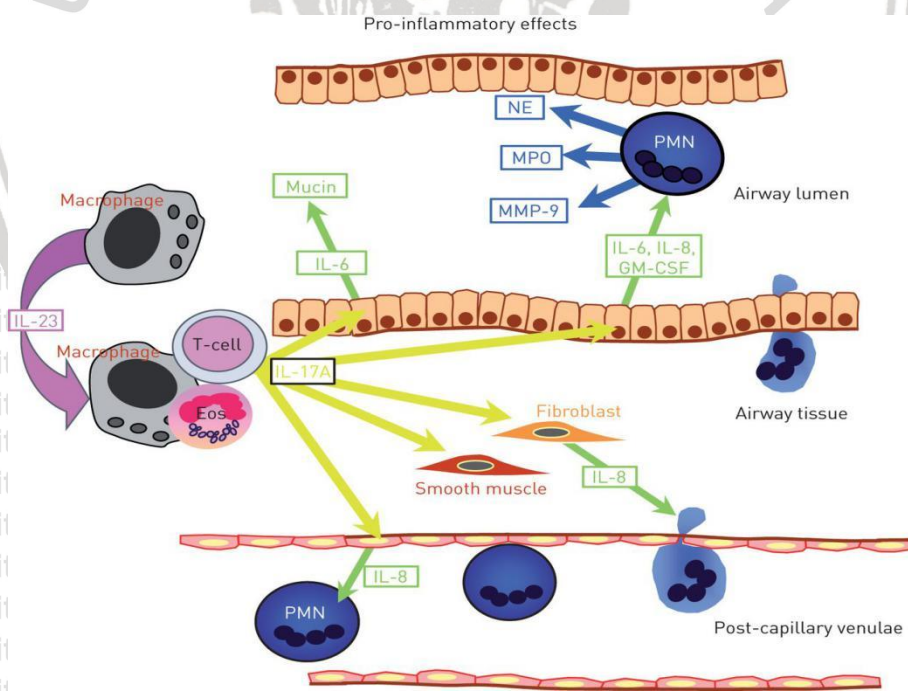
Asma adalah gangguan yang kompleks di mana kedua faktor risiko genetik dan lingkungan memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit. Asma adalah penyakit radang kronis dengan perubahan patologis yang terjadi di paru-paru seperti eosinofilia pada jalan nafas, mukus metaplasia dan hipersekresi lendir. Sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh sel Th2 memiliki peran penting dalam peradangan kronis pada asma karena bertanggung jawab untuk disregulasi IgE, eosinofil, proliferasi sel mast, hipersekresi lendir dan regulasi hipersensitivitas saluran napas (Rahajoe *et al.*, 2016).

IL-6 merupakan sitokin yang diproduksi oleh sel inflamasi juga oleh sel epitel paru sebagai respon dari berbagai stimuli seperti allergen, infeksi dan olahraga. Selain itu, IL-6 berperan penting terhadap proses patogenesis berbagai penyakit paru. IL-6 adalah glikoprotein ukuran kecil (21 kDa) yang diproduksi oleh sel-sel dari sistem kekebalan bawaan (misalnya makrofag, sel dendritik, sel mast,

neutrofil), juga oleh sel B dan sedikit diproduksi oleh beberapa CD4 efektor sel Th.

Selain itu, IL-6 juga disekresikan oleh sel non-leukosit seperti sel endotel, hepatosit, fibroblas, astrosit, sel epitel, alveolar, adiposit, miosit, sejumlah sel ganas serta jaringan dan sel lainnya (Okeny *et al.*, 2015).

IL-6 mempengaruhi diferensiasi sel Th17 dari sel Th0 CD4+ dengan dibantu oleh IL-21, IL-23 dan TGF- β melalui jalur STAT3-ROR γ t, yang bertanggung jawab terhadap terjadinya netrofilia pada asma alergik. Sel Th17 merupakan sitokin proinflamasi yang mampu menginduksi *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), prostaglandin E2, faktor penghambat leukemia dan molekul adhesi interselular-1, proliferasi sel T serta pertumbuhan dan diferensiasi CD341 menjadi neutrofil yang dapat menyebabkan inflamasi (Rose, 2012).



Gambar 2.7 Mekanisme inflamasi yang disebabkan oleh interleukin (IL) -17A.

Th17 yang menginduksi IL-17 menyebabkan akumulasi sel inflamasi seperti sel neutrofil polimorfonuklear (PMN) yang mensekresikan molekul efektor inflamasi seperti matrik metaloproteinase (MMP) -9, myeloperoxidase (MPO), neutrofil elastase (NE) dan mucin.

Dikutip dari: Fangwei *et al.*, 2015

Sel TH17 menginduksi produksi IL-8 secara in vitro, bersama dengan IL-6, TNF- α , *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), dan antigen terkait pertumbuhan A (GRO- α) pada sel epitel bronkial dan sel otot polos bronkial manusia dengan mensekresi IL-17A dan IL-17F. Sel TH17 mampu mengaktifkan neutrofil dengan mensekresikan IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan IL-17A, yang bertindak secara sinergis pada produksi dan aktivitas *human neutrophil elastase* (HNE) dan *myeloperoxidase* pada otot bronkus. TH17 memperpanjang kelangsungan hidup neutrofil dengan melepaskan faktor stimulasi *granulocyte-macrophage* (GM-CSF) dan granulosit (G-CSF), yang memungkinkan mereka tidak hanya untuk mempromosikan tetapi juga untuk mempertahankan neutrofilia pada jalan nafas. Penumpukan neutrofilia pada jalan nafas ini menyebabkan *neutrophilic inflammation* (Hennes *et al.*, 2004; Gao *et al.*, 2017).

IL-6 merupakan mediator mayor sintesis protein fase akut yang diproduksi oleh berbagai sel seperti yang merupakan sebuah respon biologis terhadap berbagai macam gangguan seperti infeksi, cedera jaringan, atau gangguan imunitas. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gholamnezhad, tikus yang diberikan tekanan berupa olahraga yang berlebihan didapatkan kadar TNF α , IL-6, IL-10 dan IL-4 yang meningkat (Gholamnezhad *et al.*, 2014).

IL-6 bersama dengan TNF α dan IL-1 β diketahui sebagai biomarker peradangan yang bekerja dengan mengatur sitokin yang utamanya sebagai modulator respon imun. IL-6 mempunyai peran penting dalam respon imun adaptif, terutama pada diferensiasi sel CD4 $^{+}$. Telah diketahui, IL-6 telah terbukti dapat menginduksi diferensiasi Th17 dari sel CD4 $^{+}$ dan menekan diferensiasi Th1

melalui jalur independen. IL-6 juga dapat memodulasi respon imun dengan menghambat pengembangan sel T *regulator* (Treg) (Tanaka *et al.*, 2014).

Banyak gen yang terlibat, seperti IL-6, IL-4, IL-13, TNF α dan β 2-adrenoceptor terlibat dalam asma. Penelitian meta analisis pada tahun 2015 oleh Fangwei didapatkan kesimpulan bahwa IL-6, IL-4, IL-13 dan TNF α didapatkan keterlibatan pada asma bronkial dan didapatkan korelasi antara IL-6 dan asma. IL-6-174G/C juga telah terbukti berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular, peningkatan protein C-reaktif dan hipertensi. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan kadar IL-6 pada serum dan cairan *bronchoalveolar lavage* (BALF) pada penderita asma baik pada saat kondisi tidak dalam serangan maupun saat eksaserbasi (Fangwei *et al.*, 2015).

Neveu pada penelitiannya mengatakan respon imun pada asma ditandai dengan sekresi IL-4, IL-5 dan IL-13, dengan produksi minimal tipe Th1 dari sitokin (misalnya IFN γ). Penelitian terbaru juga menunjukkan adanya hubungan antara respons imun tipe CD4 $^{+}$ Th17 dengan peradangan saluran nafas karena alergi. IL-6 telah terbukti mempromosikan diferensiasi Th17 dan menekan diferensiasi Th1 melalui jalur independen. IL-6 juga dapat memodulasi intensitas respon imun dengan menghambat perkembangan T *regulator* (Treg). Baru-baru ini, sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa IL-6, bersama dengan TGF- β dapat mempromosikan sel-sel Th17. Sehingga, IL-6 dapat menjadi faktor kunci dalam menentukan keseimbangan sel T CD4 $^{+}$ menjadi sel Treg atau sel inflamasi Th17. Dari penelitiannya didapatkan hasil bahwa kadar IL-6 pada pemeriksaan sputum penderita asma ringan-sedang meningkat signifikan dibandingkan dengan kontrol, begitu juga dengan TNF α , IL-1 β dan MCP1. Selain itu, didapatkan juga hubungan

yang terbalik antara kadar IL-6 dan nilai fungsi paru dimana semakin besar kadar IL-6 didapatkan fungsi paru yang semakin kecil (Neveu *et al.*, 2010).

Rincon mengatakan bahwa IL-6 tidak hanya berperan sebagai pro inflamasi pada proses alergi saja, tetapi juga mempunyai peran penting pada patogenesis berbagai penyakit paru. Sebuah studi baru-baru ini pada pasien penderita asma alergi ringan yang diperiksa saat tidak dalam serangan telah menunjukkan peningkatan kadar IL-6 pada sputum yang diinduksi dibandingkan dengan tingkat pada subyek sehat. Kadar IL-1 β maupun TNF α dalam induksi sputum meningkat dalam penelitian ini. Kadar IL-13 juga meningkat pada pasien asma alergi dibandingkan dengan tingkat pada kontrol tetapi tidak pada IL-5 atau IL-4. Didapatkan peningkatan kadar IL-13 berkorelasi dengan peningkatan kadar IL-6 pada pasien asma. Meskipun peningkatan kadar IL-6 pada paru-paru penderita asma telah dikaitkan dengan adanya sel-sel inflamasi (misalnya makrofag, neutrofil) yang dapat mengeluarkan sitokin ini, penelitian ini menunjukkan bahwa adanya IL-6 di saluran udara paru dapat muncul sendiri tanpa disertai sel-sel inflamasi lainnya. IL-6 merupakan modulator kunci dari respon imun maupun respon non imun sehingga IL-6 dapat menjadi target terapi pada penderita asma (Rincon & Irvin, 2012).

Alwakil mengatakan bahwa interleukin-17 (IL-17) adalah sitokin proinflamasi baru yang diproduksi oleh sel Th yang teraktivasi. Hal ini mampu menginduksi produksi sitokin IL-6 dan *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), prostaglandin E2, faktor penghambat leukemia dan molekul adhesi interselular-1, proliferasi sel T serta pertumbuhan dan diferensiasi sel CD341 menjadi netrofil. Pada penelitian yang dilakukan oleh Alwakil, pada penyakit asma, IL-6 dan IL-8 mempunyai peran yang sangat signifikan yaitu

bertanggungjawab terhadap derajat obstruksi dan tingkat keparahan dari asma.

Pada penelitian ini didapatkan konsentrasi serum IL-6 dan IL-8 pada pasien asma secara signifikan lebih tinggi daripada kontrol. Dari hasil penelitian ini didapatkan korelasi negatif antara tingkat serum IL-6 dan FEV1 pada pasien asma. Ini menunjukkan bahwa IL-6 berperan dalam meningkatkan kronisitas penyempitan aliran udara yang diakibatkan oleh proses peradangan lokal pada asma. Penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6 serum pada pasien dengan asma berat berkorelasi negatif dengan FEV1 (Alwakil *et al.*, 2012).

Telah dilaporkan bahwa eosinofil darah penderita asma mengekspresikan mRNA untuk IL-6. Selain itu, IL-6-positif eosinofil telah terdeteksi dalam darah dari donor normal, menunjukkan bahwa IL-6 dapat disintesis secara konstitutif dan disimpan dalam eosinofil yang tidak distimulasi. Efek jangka pendek IFN γ pada mobilisasi IL-6 dalam eosinofil dari penderita asma atopik dapat terjadi pada pasien dengan asma berat akut. Pasien-pasien ini menunjukkan kadar IFN γ yang tinggi (Lacy *et al.*, 1998).

Penelitian oleh Chun-hua telah menunjukkan bahwa IL-4 menurun secara bertahap pada EBC setelah 12 minggu pengobatan ($P < 0,01$) dengan inhalasi *budesonide*, didapatkan konsentrasi yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan sebelum pengobatan. Namun, IL-6, penanda inflamasi yang lain pada penyakit saluran napas kronis, tidak mengalami penurunan bermakna pada EBC setelah pengobatan *budesonide*. Tidak seperti hasil penelitian sebelumnya, penelitian dari Chun-Hua menunjukkan bahwa IL-6 tidak berhubungan dengan obstruksi dan derajat serangan asma. Hal ini dibuktikan dengan setelah pengobatan dan didapatkan fungsi paru yang meningkat tetapi tidak diikuti oleh penurunan IL-6 (Chun-Hua *et al.*, 2016).

2.4 *Nigella sativa* (Jinten Hitam)

2.4.1 Taksonomi *Nigella sativa*



Gambar 2.8 Bunga dan biji *Nigella sativa*.

Biji bunga *N. sativa* mempunyai berbagai bahan aktif yang dapat digunakan sebagai terapi asma.

Dikutip dari: Aniys, 2017

Tabel 2.5 Taksonomi *Nigella sativa*

Kingdom	Plantae
Subkingdom	Tracheobionta
Superdivision	Spermatophyta
Phylum	Magnoliophyta
Class	Magnoliopsida
Order	Ranunculales
Family	Ranunculaceae
Genus	<i>Nigella</i>
Species	<i>N. sativa</i>

N. sativa berasal dari kingdom plantae dan genus nigella

Dikutip dari: Subijanto & Diding, 2008

Nigella sativa Linn. (family *Ranunculaceae*), dikenal juga sebagai jinten

hitam adalah tumbuhan yang hidup di daerah Arab, Eropa dan Indian sub-kontinen. *N. sativa* disebut juga *Black seed*, *Black cumin*, *Black caraway*, *Al-Habbah Al Sawda*, *Kamounaswad*, *Habbet el-baraka*, *Schuniz* dan *Khodria* (Deena & Musharraf, 2016).

N. sativa adalah tanaman yang berbunga setiap tahun yang tumbuh setinggi 20-90 cm, dengan daun yang halus, bunganya dapat berwarna putih, kuning, pink, biru pucat atau ungu pucat, dengan kelopak bunga yang terdiri dari 5-10 buah. Buahnya berbentuk kapsul besar yang terdiri dari 3-7 folikel yang bersatu, masing-masing folikel mengandung beberapa biji. Biji buah ini berbentuk kecil dengan biji berkeping dua, berbentuk trigonal, berwarna hitam di luar dan putih di dalamnya, dengan sedikit bau aromatik dan rasa pahit (Subijanto & Diding, 2008).

2.4.2 Kandungan *Nigella sativa*

Bahan aktif yang paling penting dari *N. sativa* adalah thymoquinone (30%-48%), thymohydroquinone, dithymoquinone, p-cymene (7%-15%), carvacrol (6%-12%), 4-terpineol (2%-7%), tanethol (1%-4%), sesquiterpene longifolene (1%-8%) α -pinene dan thymol dll. Biji dari *N. sativa* mengandung dua jenis alkaloid yang berbeda yaitu alkaloid isoquinolin seperti nigellicimine dan nigellicimine-N-oxide, dan alkaloid pyrazol atau indazole bearing alkaloid yang meliputi nigellidine dan nigellicine. Bahkan, biji *N. sativa* juga mengandung alpha-hederin, pentacyclic triterpene yang larut dalam air dan saponin yang merupakan agen antikanker potensial. Sebagian besar sifat farmakologis *N. sativa* terutama disebabkan oleh kandungan quinine, yang *thymoquinone* ini merupakan zat aktif yang paling banyak (Azimi *et al.*, 2017).

Biji dari *N. sativa* mengandung protein (26,7%), lemak (28,5%), karbohidrat (24,9%), serat kasar (8,4%) dan vitamin dan mineral seperti Cu, P, Zn dan Fe.

Selain itu terdapat kandungan minyak berlemak yang kaya akan asam lemak tak jenuh, terutama asam linoleat (50-60%), asam oleat (20%), asam eikodadienoat (3%) dan asam dihomolinoleat (10%). Asam lemak jenuh (asam palmitat dan asam stearat) berjumlah kurang-lebih sekitar 30%. α -sitosterol adalah sterol utama, yang menyumbang 44%-54% dari total sterol. Selain itu biji *N. sativa* mengandung 35,6-41,6% *fixed oil*, 22,7% protein, 0,5-1,6% minyak volatile kekuningan, asam amino (seperti albumin, globulin, lysine, leusin, isoleusin, valine, glysin, alanine, pheylalanin, arginine, asparagine, cysteine, asam glutamate, asam aspartak, isoleusin, prolin, serin, threonine, tryptophan dan tyrosin), rendah gula, getah, alkaloid, asamorganik, tannins, resin, glukosidatoksik, metarbin, bitter, saponins, melanthin dan asam Arabia. Biji *N. sativa* juga mengandung lemak, serat kasar, mineral (seperti Fe, Na, Cu, Zn, P, Ca) dan vitamin-vitamin (asam askorbat, tiamin, niasin, piridoksin dan asam folat) (Islam *et al.*, 2017).

2.4.3 Mekanisme Kerja *Nigella sativa*

N. sativa memiliki beberapa fungsi imunofarmakologis yang berkaitan dengan penyakit alergi yaitu antioksidan, antihistamin, anti inflamasi, imunomodulator. Pada penelitian terdahulu menunjukkan perbedaan efek farmakologis *N. sativa* pada cincin trakea *guinea pig* antara lain relaksan, antagonis reseptor muskarinik, efek inhibisi reseptor histamin (H1), efek inhibisi kanal kalsium, efek pembukaan kanal kalium dan efek stimulant pada beta adrenoseptor (Boskabady *et al.*, 2011). Pada percobaan dengan tikus yang disensitisasi dengan ovalbumin untuk menimbulkan reaksi alergi, dan dibandingkan dengan tikus kontrol yang juga telah tersensitisasi ovalbumin dan diberi ekstrak *N. sativa*. Pada

hasil penelitian didapatkan penurunan ekspresi respon imun Th2 dengan menghambat infiltrasi sel dan lesi patologis pada paru tikus. Terdapat juga penurunan bermakna produksi nitritoksida pada BALF, total serum IgE, IgG1, dan OVA-spesifik IgG1 seiring dengan penurunan ekspresi IL-4, IL-5, IL-6 dan TGF- β 1 mRNA expression. *N.sativa* menurunkan respon alergi dengan menghambat proliferasi sel T. Penurunan Th2 yang terjadi setelah pemberian thymoquinon terjadi akibat efek penghambat anthymoquinon pada biosintesis leukotriens sehingga terjadi penurunan leukotriens B4 dan C4 (Ahmad et al, 2013).

N. sativa dapat meningkatkan respon imun pada manusia. Sebagian besar subjek yang di terapi dengan minyak *N. sativa* selama 4 minggu maka 55% menunjukkan peningkatan rasio sel T CD4⁺/CD8⁺ dan 30% peningkatan fungsi sel NK (natural killer) (Nucifera, 2015). Sedangkan menurut Kusuma et al (2012) menyatakan bahwa pemberian *N. sativa* pada model mencit asma dapat meningkatkan jumlah sel limfosit T CD8⁺ dan menurunkan jumlah sel limfosit T CD4⁺ (Kusuma et al., 2012)

Penelitian Boskabady menyebutkan bahwa efek maksimum anti asma ekstrak *N. sativa* yang direbus dapat diperoleh pada dosis rendah dan efek anti asma *N. sativa* masih lebih rendah daripada teofilin. Pemberian dengan dosis 15 cc/kgBB 0,1% ekstrak *N. sativa* yang direbus selama 3 bulan memiliki efek profilaksis terhadap serangan asma, mengurangi penggunaan obat-obatan asma seperti kortikosteroid hirupan, β -agonis maupun teofilin oral secara bermakna serta tidak menimbulkan efek samping (Boskabady et al., 2011).

2.5 Asthma Control Test

Pada penderita asma yang tidak terkontrol akan memberikan dampak negatif, yaitu adanya keterbatasan dalam melakukan aktivitas sehari-hari.

Serangan asma yang tidak ditangani dengan baik, asma dapat menurunkan kualitas hidup anak, membatasi aktivitas sehari-hari, mengganggu tidur, meningkatkan angka tidak masuk sekolah sehingga dapat menyebabkan prestasi akademik di sekolah yang menurun dan dapat meningkatkan biaya pelayanan (Rahajoe et al., 2016).

Tata laksana asma saat ini lebih menitikberatkan pada kontrol asma dibandingkan dengan mengatasi serangan. Hal ini berarti bahwa anak harus bebas gejala atau gejala asma menjadi sangat berkurang termasuk gejala saat malam hari, tidak terdapat keterbatasan dalam melakukan aktivitas, tidak lagi menggunakan obat pereda, sangat jarang mengalami serangan asma, tidak pernah lagi masuk unit gawat darurat, dan bebas dari efek samping obat. (Nathan et al, 2004; *Global Initiative for Asthma*, 2014).

Alat atau metode yang sudah tervalidasi untuk menilai kontrol klinis asma dibuat dalam variabel dengan nilai numerik untuk membedakan derajat kontrol yang berbeda. Contoh alat yang sudah tervalidasi adalah *Asthma Control Test/ACT* dan *Asthma Control Questionnaire/ACQ*, *Asthma Therapy Assessment Questionnaire/ATAQ*, dan *Asthma Control Scoring system/ACSS* (GINA 2016).

Tidak semua alat tersebut menyertakan pengukuran fungsi paru. Alat ini penggunaannya tidak hanya dalam penelitian namun juga digunakan untuk penanganan pasien sehari-hari. Salah satu alat atau metode untuk menilai kontrol asma secara klinis tanpa menyertakan pengukuran fungsi paru adalah ACT (Liu et al., 2010; GINA, 2016).

Penggunaan ACT dibedakan berdasarkan usia penderita asma, yaitu untuk anak usia 4-11 tahun (lampiran 1) dan anak usia 12-17 tahun (lampiran 2). ACT untuk anak usia 4-11 tahun dilakukan bersama-sama dengan orang tua dan untuk

usia 12-17 tahun bisa dijawab oleh anak sendiri. Apabila hasil ACT ≤ 19 berarti asma tidak terkontrol dengan baik dan jika ≥ 20 berarti asma terkontrol baik (Nathan *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2010; Shi *et al.*, 2012).

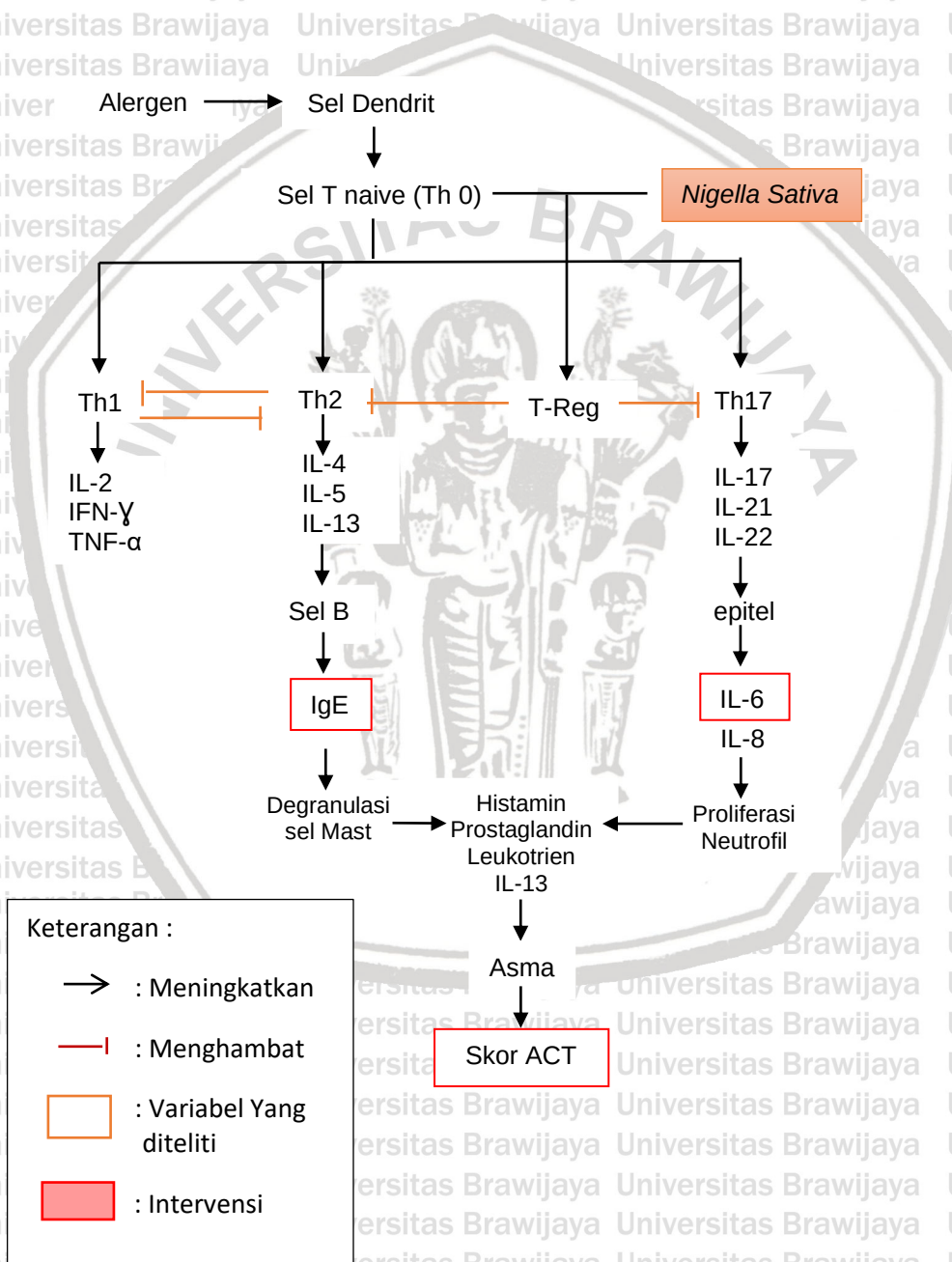
Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sumantri dan Muhyi, pemberian imunoterapi dan *N. sativa* didapatkan skor tes kontrol asma yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian imunoterapi saja dan pemberian imunoterapi, *N. sativa* dan probiotik didapatkan skor yang lebih baik lagi (Sumantri *et al.*, 2015; Muhyi *et al.*, 2015). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Barlianto *et al.*, didapatkan hasil bahwa pemberian minyak *N. sativa* dapat memperbaiki gejala klinis dari asma yang dinilai dengan *Asthma Control Test* (Barlianto *et al.*, 2017).



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



3.2 Keterangan Kerangka Konsep

Pada penelitian ini semua anak penderita asma dengan serangan ringan dan sedang yang termasuk kelompok perlakuan akan mendapat adjuvan *N. sativa* sebagai imunomodulator disamping pemberian terapi standar. Alergen ditangkap oleh sel dendritik, yang kemudian dipresentasikan ke sel T naïve maka dapat menyebabkan pembentukan sel Th1, Th2, Th17 atau Treg. Pemberian kombinasi terapi standar dan *N. sativa* akan menginduksi sel T naïve untuk lebih menghasilkan sel Treg. Sel T regulator akan menambah kontrol alergen yang menginduksi respon imun pada berbagai cara yang berbeda. Sel Treg memanfaatkan faktor supresor untuk meregulasi respon imun. Sel Treg akan menghambat pembentukan sel Th2 untuk tidak memproduksi sitokin seperti IL-4, IL-5, dan IL-13. Sitokin–sitokin tersebut yang berfungsi untuk diferensiasi, survival dan aktivasi sel mast, basofil, eosinofil, sel B dan sel yang memproduksi mukus. Dengan penurunan pembentukan sel B sehingga terjadi penurunan pembentukan IgE oleh sel B dan menurunkan ikatannya dengan sel mast.

Sel *T regulator* menyebabkan supresi sel T efektor yang lain termasuk pembentukan sel Th-17. Supresi sel T efektor Th17 akan menyebabkan produksi IL-17 menurun. Penurunan jumlah sel Th17 (CD4+IL-17+) dapat menurunkan produksi dari IL-6 dan IL-8 sehingga dapat mencegah akumulasi sel-sel polimorfonuklear seperti neutrofil.

Dengan menurunnya produksi IgE dan neutrofil dapat menurunkan mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin dan leukotriene sehingga gejala asma seperti bronkokonstriksi, sekresi mukus yang berlebihan, hipereaktifitas jalan napas dan *airway remodeling* akan berkurang. Gejala klinis yang membaik tersebut akan memperbaiki kontrol asma yang diketahui dengan peningkatan skor ACT.

3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis 1

Pemberian *N. sativa* dapat mempengaruhi kadar IgE dan IL-6 plasma serta perbaikan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang dibandingkan dengan kontrol.

Hipotesis 2

Pemberian *N. sativa* dapat menurunkan kadar IgE dan IL-6 lebih tinggi daripada kontrol hanya dengan terapi standar pada anak dengan asma ringan dan sedang.

Hipotesis 3

Pemberian *N. sativa* dapat meningkatkan skor *Asthma Control Test* lebih tinggi daripada kontrol hanya dengan terapi standar pada anak dengan asma ringan dan sedang.

Hipotesis 4

Terdapat hubungan antara penurunan IgE dan IL-6 plasma serta peningkatan skor *Asthma Control Test* setelah pemberian *N. sativa* pada anak asma ringan dan sedang.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, *Clinical Trial, Pre-Post Control Study*. Subjek dibagi menjadi 4 kelompok, dengan perlakuan pada kelompok A (asma ringan, mendapat terapi standart *short acting beta agonis*, kortikosteroid inhalasi dosis rendah dan *N. sativa*) dan kelompok B (asma sedang, mendapat terapi standart long acting beta agonis, kortikosteroid inhalasi dosis rendah dan *N. sativa*), kelompok kontrol pada kelompok C (asma ringan, hanya mendapat terapi standart *short acting beta agonis*, kortikosteroid inhalasi dosis rendah) dan kelompok D (asma sedang, hanya mendapat terapi standart long acting beta agonis dan kortikosteroid inhalasi dosis rendah) tidak diberikan *N. sativa*. Seluruh perlakuan diberikan selama 8 minggu.

4.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Poli Alergi dan Imunologi Anak dan Poli Respirologi Rumah Sakit Umum Saiful Anwar Malang dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.3 Subjek Penelitian

4.3.1 Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah anak yang terdiagnosis asma ringan dan sedang berdasarkan GINA 2014 dan merupakan pasien rawat jalan di Poli Alergi Imunologi dan Respirologi Rumah Sakit Saiful Anwar Malang. Pasien diambil dengan jalan *consecutive sampling* dan untuk menentukan perlakuan dilakukan randomisasi.

4.3.2 Perhitungan Besar Sampel

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

Keterangan

t = banyak kelompok perlakuan

r = jumlah sampel untuk setiap kelompok perlakuan

(Chen et al., 2010)

sehingga: $(t-1)(r-1) \geq 15$

$$(4-1)(r-1) \geq 15$$

$$r \geq 6$$

Jadi jumlah sampel minimal yang dibutuhkan untuk tiap kelompok adalah 6 orang. Untuk mengantisipasi adanya *drop out* jumlah sampel digenapkan menjadi 7 per kelompok sehingga total sampel adalah 28.

4.3.3 Teknik Randomisasi

Jumlah sampel adalah 28, dikelompokkan dengan jalan randomisasi sederhana dengan tabel randomisasi. Tiap sampel mendapat nomor urut sesuai dengan urutan pasien itu dimasukkan menjadi sampel penelitian.

Tabel 4. 1 Tabel Randomisasi (28 sampel)

A	B	C	D
22	24	02	04
19	15	08	06
14	03	17	05
13	07	09	10
11	25	20	28
16	12	27	21
26	01	18	23

Subjek penelitian diambil secara *consecutive sampling*, kemudian dilakukan randomisasi untuk menentukan kelompok perlakuan. Misalnya subjek

nomor 24, masuk dalam kelompok perlakuan B (asma sedang dengan perlakuan pemberian *N. sativa* selain terapi standar yang tetap diberikan)

4.3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi sampel penelitian:

1. Anak yang terdiagnosis asma ringan dan sedang berdasarkan kriteria *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2016.
2. Usia 5-14 tahun.
3. Pasien dan orang tua pasien bersedia secara sukarela mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi:

1. Pasien yang menderita imunodefisiensi, penyakit autoimun atau memiliki kelainan jantung bawaan maupun didapat.
2. Pasien menderita komorbid atau penyakit saluran pernapasan lain seperti sinusitis, pneumonia, tuberkulosis dan kelainan anatomi seperti polip hidung.
3. Pasien memiliki riwayat alergi berat seperti syok anafilaksis dan asma serangan berat yang mengancam jiwa (*life-threatening asthma*).
4. Memiliki riwayat gagal napas atau pernah diintubasi dalam 6 bulan terakhir.

Kriteria drop out:

1. Tidak minum *N. sativa* sesuai yang direkomendasikan peneliti.
2. Memenuhi kriteria eksklusi selama pengamatan penelitian.
3. Mengalami efek samping yang berat seperti syok anafilaktik.
4. Orang tua atau anak ingin berhenti.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas

Pemberian *Nigella sativa*.

4.4.2 Variabel Tergantung

Parameter imunologis: IL-6 dan IgE

Parameter klinis: Skor *Asthma Control Test*

4.5 Definisi Operasional

4.5.1 Asma Ringan dan Sedang

Asma ringan adalah asma yang terkontrol baik dengan langkah 1 atau 2 pengobatan (inhalasi *short-acting* β_2 agonis atau inhalasi kortikosteroid dosis rendah). Asma sedang adalah asma yang terkontrol baik dengan langkah 3 pengobatan (inhalasi kortikosteroid dosis rendah / *long acting* β_2 agonis).

4.5.2 *Nigella sativa*

N. sativa (jinten hitam) yang digunakan minyak jinten hitam dalam kapsul lunak 500 mg (Minyak Habbatussauda MADINAH, POM TR.123 329 761).
Diberikan dengan dosis 15-30 mg/kgBB/hari.

4.5.3 Kadar IL-6

Kadar IL-6 yang digunakan yaitu kadar IL-6 pada plasma yang dinilai dengan menggunakan metode flowcytometri.

4.5.4 Kadar IgE

Kadar IgE yang dinilai yaitu kadar IgE total yang dinilai pada plasma dengan satuan IU/ml.

4.5.5 *Asthma Control Test* (ACT)

Asthma Control Test merupakan salah satu metode tervalidasi yang dapat digunakan untuk menilai klisis asma anak. Sebelum dipergunakan, *Asthma*

control test ini telah dilakukan uji validitas dan reabilitas, dengan menggunakan sampel pasien yang berbeda (Nguen *et al.*, 2012). ACT dapat digunakan berdasarkan usia, yaitu usia 4-11 tahun dan usia 12-17 tahun. Skoring ACT pada anak usia 4-11 tahun dilakukan dengan pendampingan orang tua atau pengasuh dan skoring untuk anak 12-17 tahun bisa dilakukan oleh anak sendiri tanpa pendampingan. Untuk penilaian ACT adalah apabila hasil skoring ≤ 19 berarti asma tidak terkontrol dan jika ≥ 20 adalah asma terkontrol baik (Shi *et al.*, 2012).

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Alat dan Bahan

1. Alat dan bahan untuk pengambilan dan pengiriman darah sampel
 - a. Vacutainer berisi EDTA
 - b. Tourniquet
 - c. Kapas alkohol 70%
 - d. Ice pack
 - e. Cool box
2. Alat dan bahan untuk skoring ACT
 - a. Kuesioner Alat dan bahan untuk ACT (lampiran)
 - b. Kuesioner ACT yang diisi oleh orang tua (anak usia 4-11 tahun) dan anak sendiri (usia ≥ 12 tahun).
 - c. Alat tulis

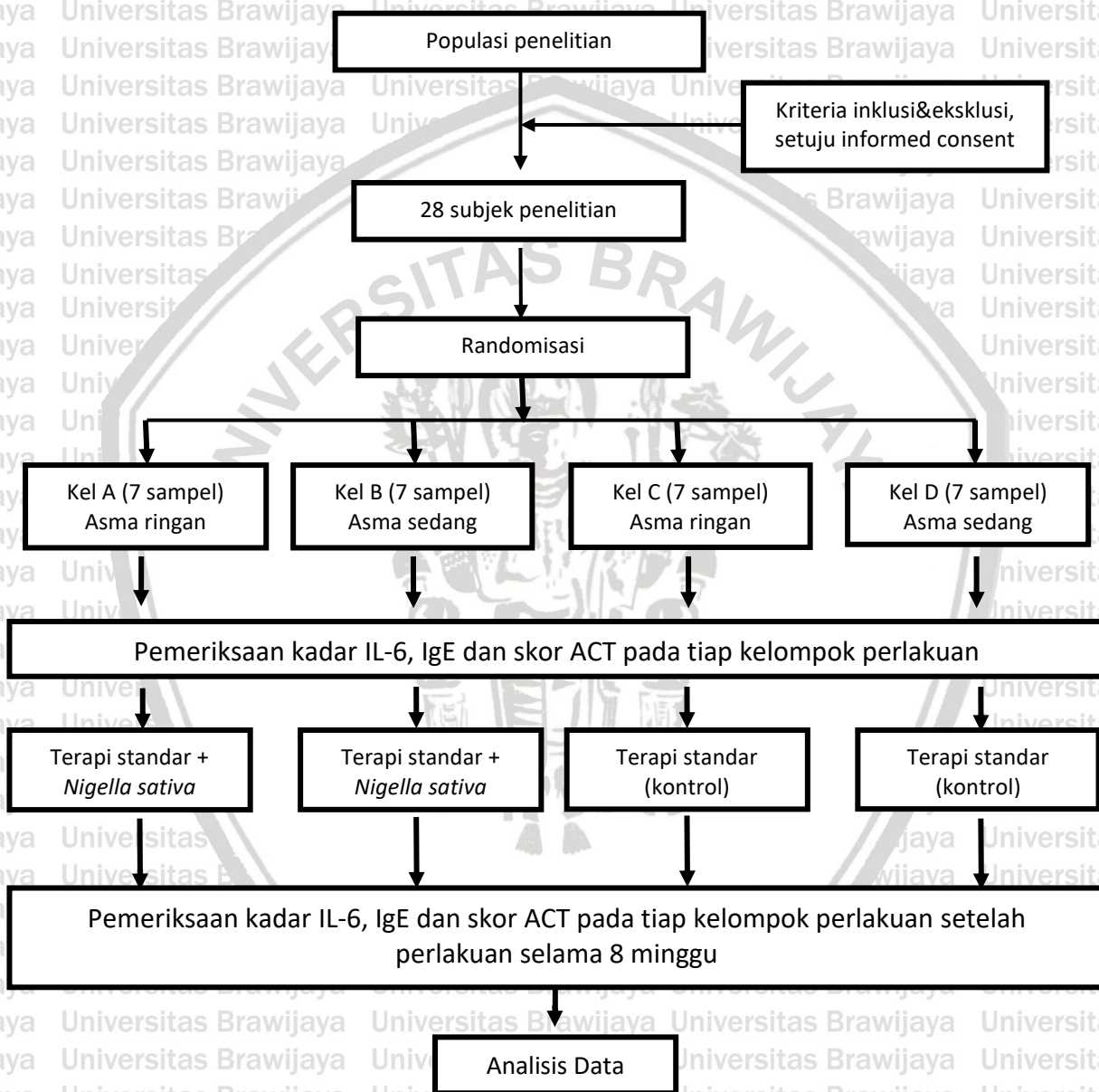
4.6.2 Prosedur Pelaksanaan Penelitian

1. Semua populasi penelitian dilakukan anamnesa, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang (foto thorax AP/lateral, *skin prick test*, konsul ke Departemen Telinga Hidung Tenggorok (THT)). Bila orang tua pasien setuju untuk mengikuti penelitian setelah dilakukan *informed consent*

dan pasien memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi maka pasien tersebut dinyatakan sebagai sampel penelitian.

2. Setiap sampel penelitian diambil data demografi yang meliputi usia, jenis kelamin, berat badan, status gizi, lama sakit/keluhan berlangsung, riwayat keluarga atopi, kategori asma (sesuai dengan klasifikasi derajat asma yang ditentukan oleh GINA). Selama penelitian pasien tetap mendapatkan terapi standar sesuai dengan derajat asma pasien sesuai dengan protokol terapi asma anak Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Malang.
3. 40 sampel penelitian diambil secara *consecutive* sampling kemudian dibagi menjadi 2 kelompok dengan metode randomisasi.
4. Sampel penelitian diambil darahnya untuk pemeriksaan IL-6 dan IgE plasma
5. Masing-masing sampel dan orang tua sampel mengisi kuesioner ACT sesuai usia sebelum dilakukan terapi
6. Setiap sampel penelitian diamati (difollow up) secara rutin setiap 4 minggu selama 8 minggu tentang keluhan, gejala klinis, respon klinis perlakuan terhadap penyakitnya, kepatuhan minum obat, penghindaran alergen, kategori asma, dan berat badan.
7. Setelah selesai perlakuan selama 8 minggu, sampel penelitian diambil sampel darah lagi dan mengisi kuesioner ACT

4.6.3. Alur Protokol Penelitian



4.6.4 Pengambilan Sampel Darah

Pengambilan sampel darah dilakukan di laboratorium Patologi Klinik (Laboratorium sentral) RSSA oleh petugas laboratorium. Volume darah yang diambil pada masing-masing sampel penelitian adalah 3 cc untuk pemeriksaan darah lengkap.

4.7 Analisa Data

Pada data kadar IgE, IL-6 plasma dan skor ACT sebelum dan setelah perlakuan dilakukan uji normalitas terlebih dahulu. Jika sebaran data normal dan varian data sama, maka digunakan uji Anova satu arah untuk mengetahui perbedaan kadar IL-6 dan IgE sebelum dan setelah perlakuan, beserta selisihnya, serta skor ACT sebelum dan setelah perlakuan beserta selisihnya antar kelompok. Jika variabel tidak berdistribusi normal, maka digunakan uji *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan tersebut. Untuk membandingkan kadar IL-6, IgE dan skor ACT pada masing-masing kelompok dilakukan uji T berpasangan membandingkan sebelum dan sesudah perlakuan jika data terdistribusi normal dan homogen, jika tidak dilakukan uji *Mann Whitney*.

Data dianalisis dengan menggunakan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Selanjutnya data yang terdistribusi normal dan varian data sama akan dilakukan analisa korelasi dengan menggunakan uji korelasi *Pearson*. Jika data terdistribusi tidak normal atau varian tetap tidak sama maka menggunakan uji korelasi *Spearman*. Seluruh teknis pengolahan data dianalisis secara komputerisasi dengan menggunakan *software statistical product and service solution 18* (SPSS 18). Nilai bermakna bila $p<0,05$.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Distribusi Frekuensi Karakteristik Subyek

Pada penelitian ini didapatkan sampel sebanyak 28 anak yang terdiagnosa dengan asma ringan dan asma sedang dengan rentang usia 5-14 tahun yang menjalani rawat jalan di Poli Alergi dan Imunologi dan Poli Respirologi Anak Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar Malang. Sampel penelitian selanjutnya dibagi menjadi empat kelompok yaitu: kelompok A (asma ringan, mendapat terapi standart *short acting beta agonis* atau kortikosteroid inhalasi dosis rendah) dan B (asma sedang, mendapat terapi standart long acting beta agonis dan kortikosteroid inhalasi dosis rendah) yang diberikan *N. sativa*, kelompok C (asma ringan, hanya mendapat terapi standart *short acting beta agonis* atau kortikosteroid inhalasi dosis rendah) dan D (asma sedang, hanya mendapat terapi standart long acting beta agonis dan kortikosteroid inhalasi dosis rendah) yang tidak diberikan *N. sativa*.

Pengamatan dilakukan mulai bulan Januari hingga September 2016. Hasil tabulasi karakteristik responden dijelaskan pada beberapa tabel berikut:

Tabel 5.1. Karakteristik Subyek

Karakteristik Responden	Kelompok A (n=7)	Kelompok B (n=7)	Kelompok C (n=7)	Kelompok D (n=7)
Jenis Kelamin				
Perempuan	4(4/7)	3(3/7)	4(4/7)	4(4/7)
Laki-laki	3(3/7)	4(4/7)	3(3/7)	3(3/7)
Rerata Usia (tahun)	7.6 ± 4,2	9.8±5,4	7.07±6,5	9.5±5,8

Berdasarkan data diatas (Tabel 5.1) diperoleh informasi bahwa distribusi jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada keempat kelompok dalam jumlah yang

hampir sama. Sedangkan rentang usia rata-rata dari responden yaitu antara usia 7 tahun pada kelompok asma ringan dan 9 tahun pada kelompok asma sedang.

5.2. Uji Pra Syarat

Untuk menentukan sebaran data terdistribusi normal maka dilakukan uji normalitas data. Pada penelitian ini didapatkan jumlah data < 50 , sehingga uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Semua variabel data yaitu, kadar Ig E, kadar IL-6 dan skor ACT sebelum perlakuan maupun setelah perlakuan akan diuji sebelum dilanjutkan analisa data berikutnya. Data berdistribusi normal apabila nilai sig *Shapiro Wilk* $> 0,05$. Ringkasan hasil pengujian normalitas pada data disajikan dalam Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil Pengujian Normalitas Dengan *Shapiro-Wilk*

Variabel	Kelompok	Nilai sig <i>Shapiro-Wilk</i>	Keterangan
Kadar IgE Pre	Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	0,190	Normal
	Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	0,001	Tidak Normal
	Asma Ringan (C)	0,849	Normal
	Asma Sedang (D)	0,326	Normal
Kadar IgE post	Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	0,076	Normal
	Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	0,001	Tidak Normal
	Asma Ringan (C)	0,698	Normal
	Asma Sedang (D)	0,425	Normal
Skor IL-6 Pre	Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	0,175	Normal
	Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	0,062	Normal
	Asma Ringan (C)	0,178	Normal
	Asma Sedang (D)	0,637	Normal
Skor IL-6 Post	Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	0,595	Normal
	Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	0,214	Normal
	Asma Ringan (E)	0,858	Normal
	Asma Sedang (D)	0,139	Normal
Skor ACT Pre	Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	0,144	Normal
	Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	0,755	Normal
	Asma Ringan (E)	0,147	Normal
	Asma Sedang (D)	0,429	Normal
Skor ACT Post	Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	0,144	Normal
	Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	0,182	Normal
	Asma Ringan (E)	0,086	Normal
	Asma Sedang (D)	0,609	Normal

Hasil pengujian normalitas data pada Tabel 5.2. didapatkan hasil pada hampir semua variabel mendapatkan nilai signifikansi *Shapiro-Wilk* $> 0,05$, hanya

pada data kadar IgE kelompok B sebelum dan sesudah perlakuan yang menunjukkan distribusi tidak normal.

Selain uji normalitas data, terdapat analisa lain yang harus terpenuhi untuk melanjutkan ke tahap berikutnya yaitu uji homogenitas ragam untuk melihat bagaimana ragam data tiap variabel, apakah homogen atau heterogen. Uji yang digunakan adalah *Levene's Test* dengan kriteria ragam data homogen apabila nilai sig *Levene's Test* $>0,05$.

Hasil pengujian homogenitas ragam tersaji pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Hasil Pengujian Homogenitas Ragam dengan *Levene's Test*

Variabel	Analisa Data	
	Nilai Sig <i>Levene's Test</i>	Keterangan
Kadar IgE Sebelum Perlakuan	0,049	Tidak Homogen
Kadar IL-6 Sebelum Perlakuan	0,000	Tidak Homogen
Skor ACT Sebelum Perlakuan	0,056	Homogen
Kadar IgE Setelah Perlakuan	0,031	Tidak Homogen
Kadar IL-6 Setelah Perlakuan	0,003	Tidak Homogen
Skor ACT Setelah Perlakuan	0,089	Homogen

Berdasarkan hasil uji homogenitas ragam data menunjukkan bahwa kadar IgE dan IL-6 mempunyai sig $<0,05$ pada sebelum maupun setelah perlakuan, sedangkan pada skor ACT didapatkan data yang homogen.

5.3 Hasil Analisis Data

Setelah syarat normalitas dan homogenitas ragam dilakukan, maka selanjutnya dapat dilanjutkan dengan analisis uji beda untuk mengetahui perbedaan kadar IgE, IL-6 dan skor ACT pada masing-masing kelompok sebelum

dan setelah perlakuan. Analisa data yang dilakukan bertujuan untuk membandingkan kadar IgE, IL-6, dan ACT antar kelompok sebelum dan setelah pemberian terapi *N. sativa*, membandingkan kadar IgE, IL-6, dan ACT pada 4 kelompok perlakuan menggunakan uji ANOVA pada kelompok yang terdistribusi normal dan homogen, sedangkan yang tidak terdistribusi normal maupun homogen dapat dilakukan uji *Kruskal Wallis*. Untuk membandingkan adanya pengaruh pemberian *N. sativa* dilakukan analisa data tiap kelompok antara sebelum dan sesudah perlakuan dengan menggunakan uji *Paired t test* pada data yang berdistribusi normal dan homogen serta uji *Mann Whitney* untuk data yang tidak terdistribusi normal maupun homogen. Selanjutnya melihat ada tidaknya hubungan antara kadar IgE, IL-6, dan ACT pada kelompok asma ringan dan sedang dengan terapi *N. sativa* dilakukan uji korelasi Pearson pada data yang terdistribusi normal dan uji *Rank Spearman* untuk yang tidak terdistribusi normal.

5.3.1 Perbedaan kadar IgE Sebelum Perlakuan

Untuk membandingkan kadar IgE sebelum perlakuan pada masing-masing kelompok digunakan uji *Kruskal Wallis*. Berdasarkan Tabel 5.2. asumsi normalitas tidak terpenuhi (nilai sig < 0.05) dan tabel 5.3. asumsi homogenitas juga tidak terpenuhi (nilai sig < 0.05), sehingga uji yang digunakan adalah uji *Kruskal Wallis*.

Hasil uji terdapat pada tabel 5.4.

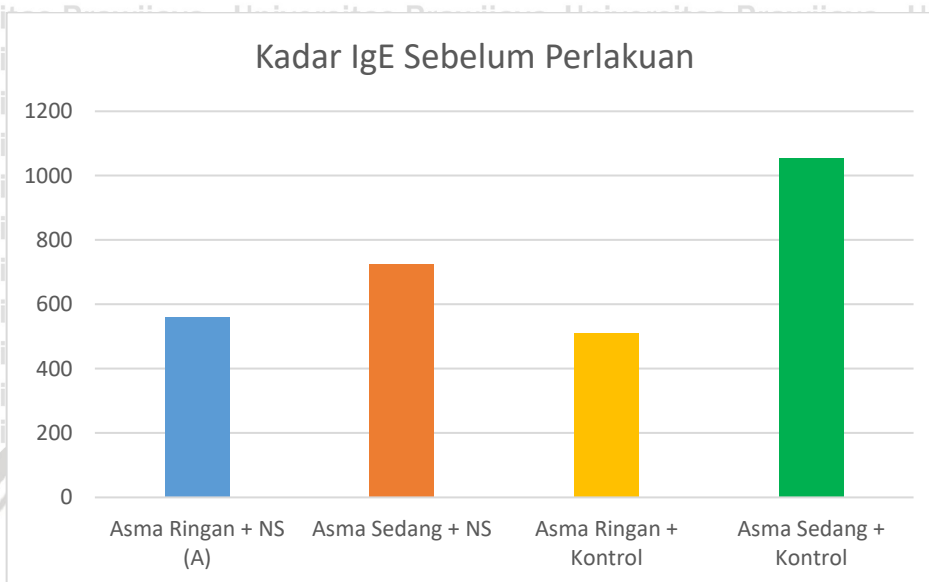
Tabel 5.4 Hasil Pengujian *Kruskal Wallis* Kadar IgE Sebelum Perlakuan

Kelompok	IgE	Sig Uji F
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	560,73±239,86	0,324
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	724,96±422,56	
Asma Ringan (C)	509,75±171,44	
Asma Sedang (D)	1055,63±478,75	

Signifikan jika nilai sig < 0.05

Berdasarkan Tabel 5.4 didapatkan bahwa hasil uji *Kruskal Wallis* pada kadar IgE sebelum perlakuan menunjukkan nilai sig uji F = 0,324 yang lebih besar

dari 0,05. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IgE antar kelompok sebelum perlakuan.



Gambar 5.1 Kadar IgE Sebelum Perlakuan. Rata-rata kadar IgE sebelum perlakuan pada kelompok A ($560,73 \pm 239,86$), kelompok B ($724,96 \pm 422,56$), kelompok C ($509,75 \pm 171,44$), dan kelompok D ($1055,63 \pm 478,75$)

5.3.2 Perbedaan Kadar IgE Setelah Perlakuan

Analisa perbandingan kadar IgE setelah perlakuan pada masing-masing kelompok dengan uji *Kruskal Wallis*. Berdasarkan Tabel 5.2. asumsi normalitas tidak terpenuhi (nilai sig < 0.05) dan tabel 5.3. asumsi homogenitas juga tidak terpenuhi (nilai sig < 0.05), sehingga uji yang digunakan adalah uji *Kruskal Wallis*.

Hasil uji terdapat pada tabel 5.5.

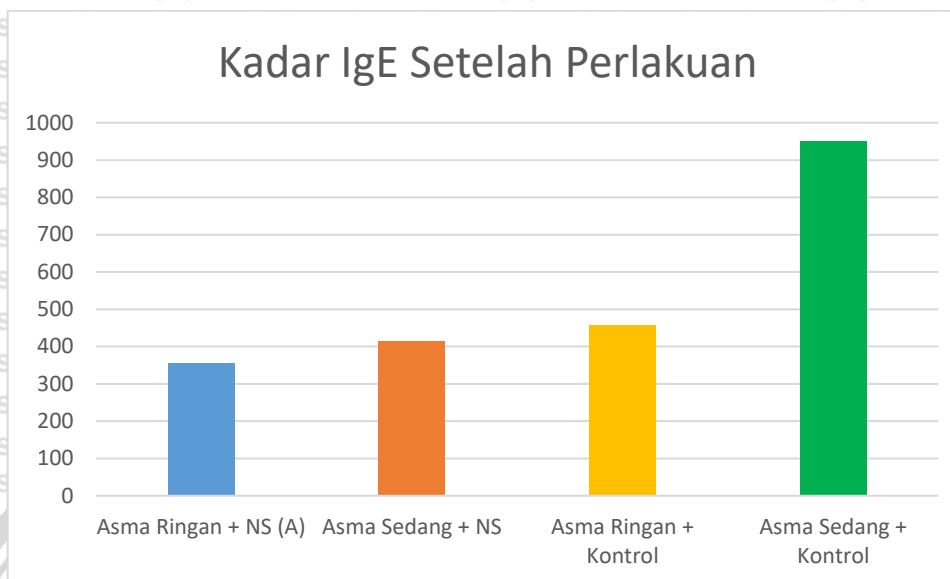
Tabel 5.5 Hasil Pengujian *Kruskal Wallis* Kadar IgE Setelah Perlakuan

Kelompok	IgE	Sig Uji F
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	356,76 ± 80,12	0,665
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	415,20 ± 302,08	
Asma Ringan (C)	457,47 ± 141,60	
Asma Sedang (D)	950,29 ± 348,92	

Signifikan jika nilai sig < 0.05

Berdasarkan tabel 5.5 diketahui bahwa perbedaan kadar IgE antar kelompok menunjukkan nilai sig uji F = 0,665 yang lebih besar dari 0,05. Oleh

karena itu dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar IgE antar kelompok setelah perlakuan.



Gambar 5.2 Kadar IgE Setelah Perlakuan. Rata-rata kadar IgE sebelum perlakuan pada kelompok A (356,76±80,12), kelompok B (415,20±302,08), kelompok C (457,47±141,60), dan kelompok D (950,29±348,92)

5.3.3 Kadar IgE Sebelum dan Setelah Perlakuan

Perbandingan kadar IgE sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok dianalisis menggunakan uji *Mann Whitney*. Berdasarkan Tabel 5.2. asumsi normalitas tidak terpenuhi (nilai sig < 0.05) dan tabel 5.3. asumsi homogenitas juga tidak terpenuhi (nilai sig < 0.05), sehingga uji yang digunakan adalah uji *Mann Whitney*. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 5.6.

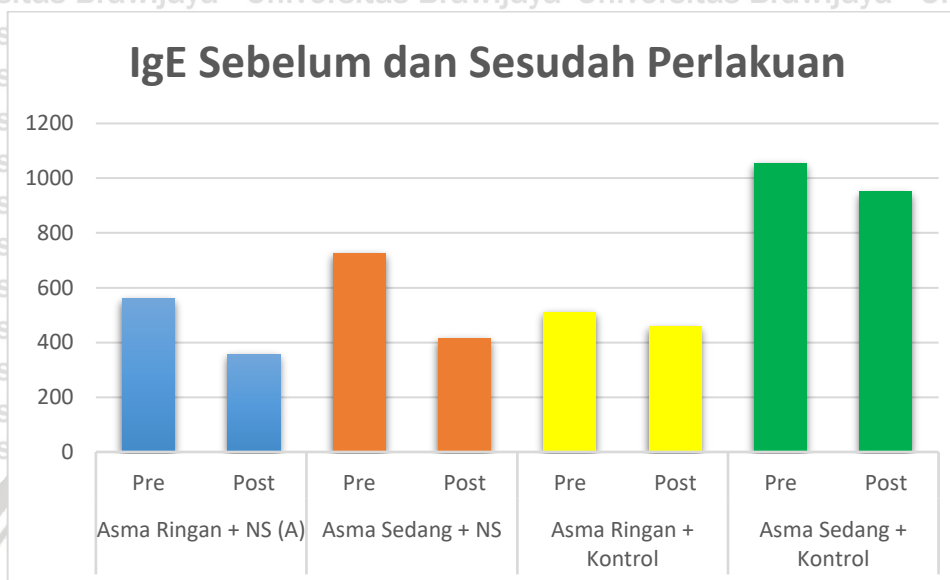
Tabel 5.6 Perbedaan Kadar IgE Sebelum dan Setelah Pemberian *Nigella Sativa*

Kelompok	Kadar IgE (Sebelum Perlakuan)	Kadar IgE (Setelah Perlakuan)	Selisih	Sig Uji
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	560,73±239,86	356,76±80,12	203,76	0.482
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	724,96±422,56	415,20±302,08	309,76	0.277
Asma Ringan (C)	509,75±171,44	457,47±141,60	52,28	0.180
Asma Sedang (D)	1055,63±478,75	950,29±348,92	105,34	0,655

Signifikan jika nilai sig < 0.05

Dari hasil analisis kadar IgE sebelum dan sesudah perlakuan dengan menggunakan uji *Mann Whitney*, dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan

yang bermakna karena nilai sig uji $> 0,05$ meskipun dari rerata nilai IgE didapatkan penurunan setelah diberikan *N. sativa*.



Gambar 5.3 Kadar IgE Sebelum dan Setelah Perlakuan.

5.3.4 Perbedaan Kadar IL-6 Sebelum Perlakuan

Untuk membandingkan kadar IgE sebelum perlakuan pada masing-masing kelompok digunakan uji *Kruskal Wallis*. Berdasarkan Tabel 5.2. asumsi normalitas terpenuhi (nilai sig > 0.05) tetapi pada tabel 5.3. asumsi homogenitas tidak terpenuhi (nilai sig < 0.05), sehingga uji yang digunakan adalah uji *Kruskal Wallis*.

Hasil uji terdapat pada tabel 5.7.

Tabel 5.7 Hasil Pengujian *Kruskal Wallis* Kadar IL-6 Sebelum Perlakuan

Kelompok	IL-6	Sig Uji F
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	34,18±1,90	0,001
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	39,89±5,93	
Asma Ringan (C)	33,80±1,85	
Asma Sedang (D)	40,95±4,88	

Signifikan jika nilai sig < 0.05

Berdasarkan tabel 5.7 diketahui bahwa perbedaan kadar IL-6 antar kelompok sebelum perlakuan menunjukkan nilai sig uji F = 0,001 yang lebih kecil

dari 0,05. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar IL-

6 antar kelompok sebelum perlakuan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* dengan

Mann Whitney untuk membandingkan antar kelompok.

Tabel 5.8 Hasil Pengujian *Post Hoc Mann Whitney* Kadar IL-6 Sebelum Perlakuan

Kelompok (x)	Kelompok (y)	Nilai sig
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	0,013
	Asma Ringan (C)	0,749
	Asma Sedang (D)	0,002
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	Asma Ringan (C)	0,025
	Asma Sedang (D)	0,481
Asma Ringan (C)	Asma Sedang (D)	0,002

Signifikan jika nilai sig < 0.05

Berdasarkan data pada tabel 5.8 didapatkan nilai signifikan <0,05 pada perbandingan kelompok asma ringan (A) dengan asma sedang (B) yang diberikan perlakuan, asma ringan + *N. sativa* (A) dengan asma sedang (D), asma ringan + *N. sativa* (B) dengan asma ringan (C), dan asma ringan (C) dengan asma sedang (D). Hal ini menunjukkan bahwa didapatkan kadar IL-6 yang berbeda bermakna sebelum perlakuan antara asma ringan dengan asma sedang pada perlakuan maupun kontrol.



Gambar 5.4 Kadar IL-6 Sebelum Perlakuan. Rata-rata kadar IL-6 sebelum perlakuan pada kelompok A (34,18±1,90), kelompok B (39,89±5,93), kelompok C (33,80±1,85), dan kelompok D (40,95±4,88).

5.3.5 Perbedaan Kadar IL-6 Setelah Perlakuan

Analisa perbandingan kadar IgE setelah perlakuan pada masing-masing kelompok dengan uji *Kruskal Wallis*. Berdasarkan Tabel 5.2. asumsi normalitas terpenuhi (nilai sig > 0.05) tetapi pada tabel 5.3. asumsi homogenitas tidak terpenuhi (nilai sig < 0.05), sehingga uji yang digunakan adalah uji *Kruskal Wallis*. Hasil uji terdapat pada tabel 5.9.

Tabel 5.9 Hasil Pengujian *Kruskal Wallis* Kadar IL-6 Setelah Perlakuan

Kelompok	IL-6	Sig Uji F
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	32,31±1,14	0,001
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	37,48±4,74	
Asma Ringan (C)	33,44±1,68	
Asma Sedang (D)	40,28±4,70	

Signifikan jika nilai sig < 0.05

Berdasarkan tabel 5.9 diketahui bahwa perbedaan kadar IL-6 antar kelompok setelah perlakuan menunjukkan nilai sig uji F = 0,001 yang lebih kecil dari 0,05. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar IL-6 antar kelompok setelah perlakuan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* dengan *Mann Whitney* untuk membandingkan antar kelompok.

Tabel 5.10 Hasil Pengujian *Post Hoc Mann Whitney* Kadar IL-6 Setelah Perlakuan

Kelompok (x)	Kelompok (y)	Nilai sig
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	0,007
	Asma Ringan (C)	0,159
	Asma Sedang (D)	0,002
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	Asma Ringan (C)	0,025
	Asma Sedang (D)	0,250
Asma Ringan (C)	Asma Sedang (D)	0,004

Signifikan jika nilai sig < 0.05

Dari hasil perbandingan antar kelompok pada tabel 5.10 dapat diketahui didapatkan nilai sig < 0,05 pada asma ringan + *N. sativa* (A) dengan asma sedang + *N. sativa*, asma ringan + *N. sativa* (A) dengan asma sedang (D), asma sedang + *N. sativa* dengan asma ringan (C) dan asma ringan (C) dengan asma sedang (D). Dari data diatas dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna

kadar IL-6 pada asma ringan dengan asma sedang perlakuan maupun kontrol setelah perlakuan.



Gambar 5.5 Kadar IL-6 Setelah Perlakuan. Rata-rata kadar IL-6 setelah perlakuan pada kelompok A ($32,31 \pm 1,14$), kelompok B ($37,48 \pm 4,74$), kelompok C ($33,44 \pm 1,68$), dan kelompok D ($40,28 \pm 4,70$).

5.3.6 Perbedaan Kadar IL-6 Sebelum dan Setelah Perlakuan

Perbandingan kadar IL-6 sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok dianalisis menggunakan uji *Mann Whitney*. Berdasarkan Tabel 5.2, asumsi normalitas tidak terpenuhi (nilai sig < 0.05) dan tabel 5.3. asumsi homogenitas juga tidak terpenuhi (nilai sig < 0.05), sehingga uji yang digunakan adalah uji *Mann Whitney*. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 5.11.

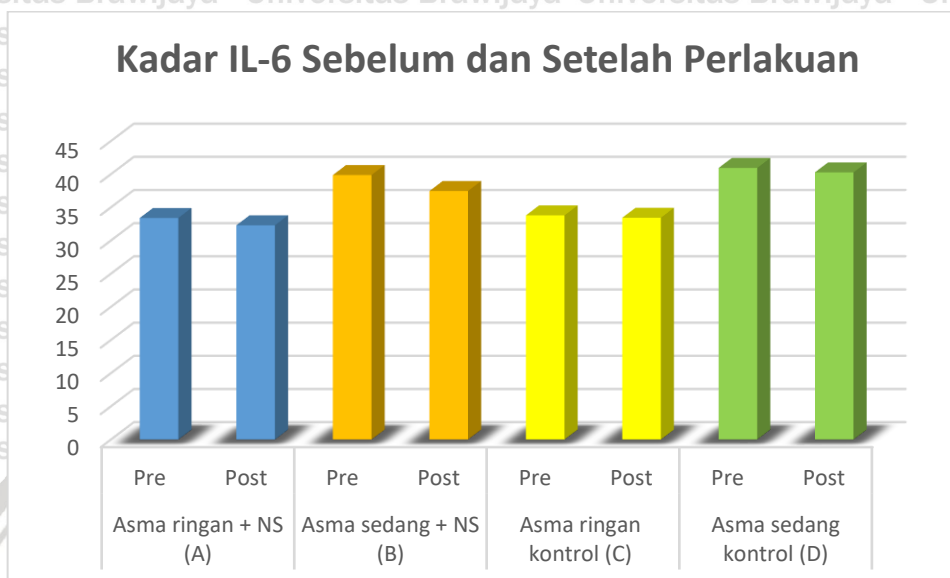
Tabel 5.11 Perbedaan Kadar IL-6 Sebelum dan Setelah Perlakuan

Kelompok	Kadar IL-6 (Sebelum Perlakuan)	Kadar IL-6 (Setelah Perlakuan)	Selisih	Sig Uji t
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	33,41 ± 1,61	32,31 ± 1,14	1,1	0.123
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	39,89 ± 5,93	37,48 ± 4,74	2,41	0.338
Asma Ringan (C)	33,80 ± 1,85	33,44 ± 1,68	0,36	0.848
Asma Sedang (D)	40,95 ± 4,88	40,28 ± 4,70	0,67	0,564

Signifikan jika nilai sig < 0.05

Dari hasil analisis kadar IL-6 sebelum dan sesudah perlakuan dengan menggunakan uji *Mann Whitney*, dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan

yang bermakna karena nilai sig uji > 0,05 meskipun dari rerata nilai IL-6 didapatkan penurunan setelah diberikan *N. sativa*.



Gambar 5.6 Kadar IL-6 Sebelum dan Setelah Perlakuan.

5.3.7 Perbedaan Skor ACT Sebelum Perlakuan

Perbandingan skor ACT sebelum perlakuan pada masing-masing kelompok dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah. Berikut adalah hasilnya:

Tabel 5.12 Hasil Pengujian Anova Skor ACT Sebelum Perlakuan

Kelompok	skor ACT	Sig Uji F
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	18±0,82 ^b	0,019
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	15,14 ±2,91 ^a	
Asma Ringan (C)	17,85±1,21 ^b	
Asma Sedang (D)	17,28±1,25 ^{ab}	

Signifikan jika nilai sig < 0.05

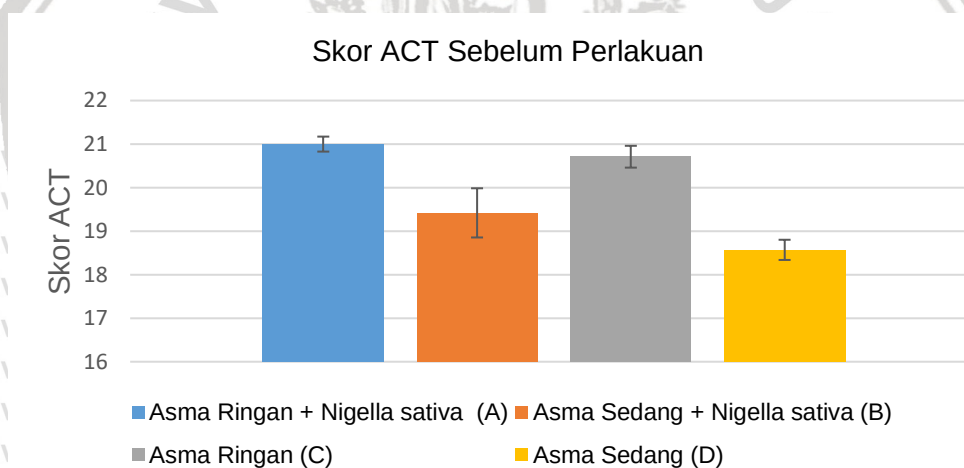
Berdasarkan tabel 5.12 didapatkan bahwa rata-rata skor ACT sebelum perlakuan menunjukkan nilai sig uji F = 0,019 yang lebih kecil dari 0,05. Oleh karena itu disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna skor ACT antar kelompok sebelum perlakuan. Selanjutnya dilakukan uji Post Hoc untuk membandingkan antar kelompok.

Tabel 5.13 Hasil Pengujian Post Hoc Turkey Sebelum Perlakuan

Kelompok (x)	Kelompok (y)	Nilai sig
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	0,026
	Asma Ringan (C)	0,999
	Asma Sedang (D)	0,869
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	Asma Ringan (C)	0,036
	Asma Sedang (D)	0,127
Asma Ringan (C)	Asma Sedang (D)	0,927

Signifikan jika nilai sig < 0.05

Dari hasil analisa pada tabel 5.13 didapatkan pada kelompok asma ringan (A) dengan asma sedang (B) yang diberikan perlakuan dan kelompok asma sedang (B) yang diberikan perlakuan dengan asma ringan kontrol (C) nilai signifikan <0,05. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai ACT yang signifikan antara asma ringan dengan asma sedang sebelum perlakuan.



Gambar 5.7 Skor ACT Sebelum Perlakuan. Rata-rata kadar ACT sebelum perlakuan pada kelompok A (18±0,82), kelompok B (15,14 ±2,91), kelompok C (17,85±1,21), dan kelompok D (17,28±1,25)

5.3.8 Perbedaan Skor ACT Setelah Perlakuan

Setelah diberi perlakuan selanjutnya skor ACT dilakukan analisis uji One Way ANOVA. Dengan kriteria yang sama berikut adalah hasilnya:

Tabel 5.14 Hasil Pengujian Anova Skor ACT Setelah Perlakuan

Kelompok	Skor ACT	Sig Uji F
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	21±0,82 ^b	0,009
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	19,42±2,30 ^{ab}	
Asma Ringan (C)	20,71±0,76 ^b	
Asma Sedang (D)	18,57±0,97 ^a	

Signifikan jika nilai sig < 0.05

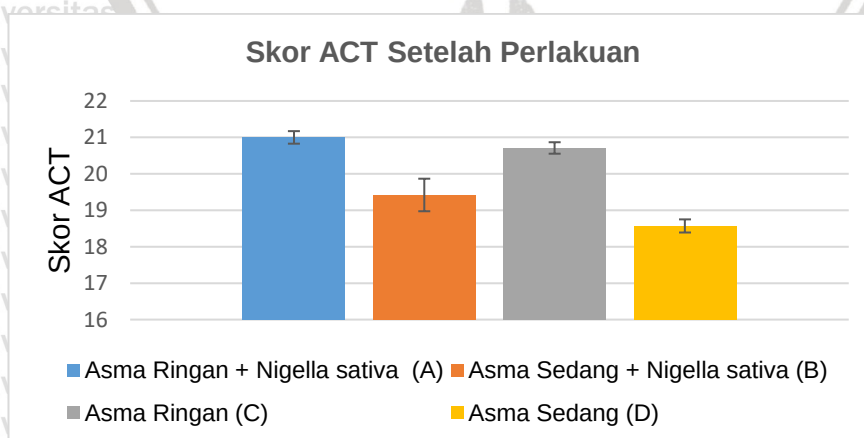
Berdasarkan tabel 5.14 diketahui bahwa rata-rata skor ACT setelah perlakuan menunjukkan nilai $p = 0,009$ yang lebih kecil dari 0,05. Oleh karena itu disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna skor ACT antar kelompok.

Selanjutnya dilakukan uji Post Hoc untuk membandingkan antar kelompok.

Tabel 5.15 Hasil Pengujian Post Hoc Turkey Setelah Perlakuan

Kelompok (x)	Kelompok (y)	Nilai sig
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	0,166
	Asma Ringan (C)	0,979
	Asma Sedang (D)	0,014
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	Asma Ringan (C)	0,317
	Asma Sedang (D)	0,649
Asma Ringan (C)	Asma Sedang (D)	0,034

Berdasarkan tabel 5.15 didapatkan nilai signifikan <0,05 pada kelompok asma ringan dengan perlakuan (A) dibandingkan dengan asma sedang kontrol (D) dan asma ringan kontrol (C) yang dibandingkan dengan asma sedang kontrol (D). hal ini menunjukkan bahwa didapatkan perbedaan yang bermakna skor ACT antara asma ringan dan asma sedang setelah perlakuan.



Gambar 5.8 Skor ACT Setelah Perlakuan. Rata-rata kadar ACT setelah perlakuan pada kelompok A (21±0,82), kelompok B (19,42±2,30), kelompok C (20,71±0,76), dan kelompok D (18,57±0,97).

5.3.9 Perbedaan Skor ACT Sebelum dan Setelah Perlakuan

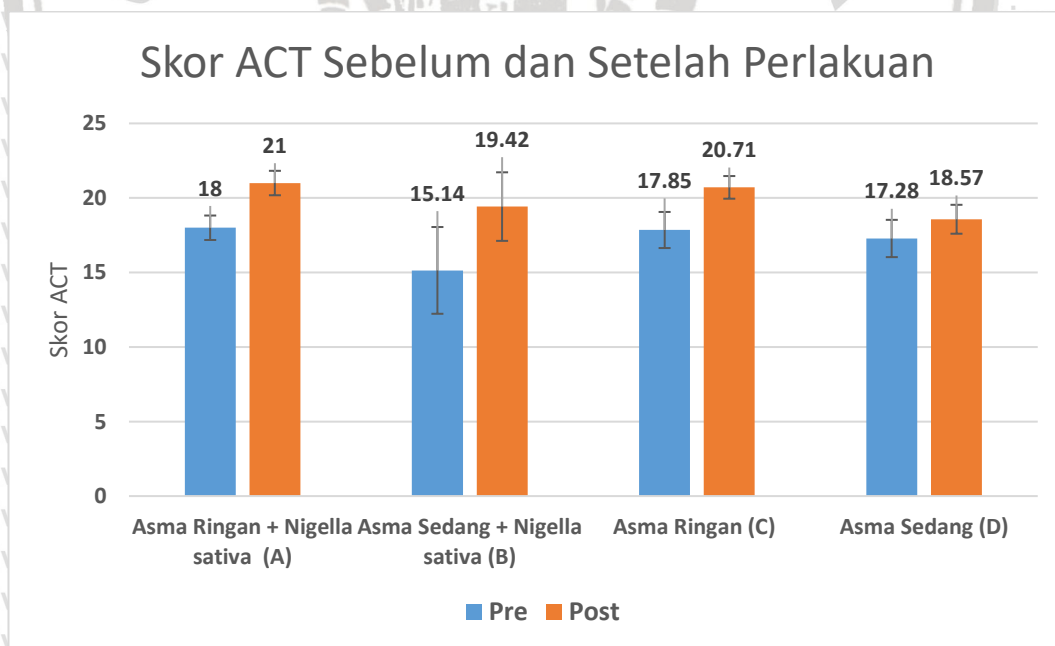
Analisis perbandingan Skor ACT sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok menggunakan uji *Paired T*. Berikut adalah hasil pengujiannya.

Tabel 5.16 Perbedaan Skor ACT Sebelum dan Setelah Perlakuan

Kelompok	Skor ACT (Sebelum Perlakuan)	Skor ACT (Setelah Perlakuan)	Selisih	Sig Uji t
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)	18±0,82	21±0,82	3	0,016
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)	15,14 ±2,91	19,42±2,30	4,28	0,253
Asma Ringan (C)	17,85±1,21	20,71±0,76	2,85	0,003
Asma Sedang (D)	17,28±1,25	18,57±0,97	1,28	0,406

Signifikan jika nilai sig t < 0.05

Berdasarkan Tabel 5.16 diperoleh nilai $p < 0,05$ pada kelompok dengan asma ringan. Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan dari skor ACT sebelum dan setelah perlakuan pada asma ringan.



Gambar 5.6 Skor ACT Sebelum dan Setelah Perlakuan. Rata-rata kadar ACT pada kelompok A sebelum perlakuan ($18 \pm 0,82^b$) dan setelah perlakuan ($21 \pm 0,82^b$), kelompok B sebelum perlakuan ($15,14 \pm 2,91^a$) dan setelah perlakuan ($19,42 \pm 2,30^{ab}$), kelompok C sebelum perlakuan ($17,85 \pm 1,21^b$) dan setelah perlakuan ($20,71 \pm 0,76^b$), dan kelompok D sebelum perlakuan ($17,28 \pm 1,25^{ab}$) dan setelah perlakuan ($18,57 \pm 0,97^a$).

5.3.10 Hubungan Antara Kadar IgE dan IL-6 Dengan Skor ACT

Untuk mengetahui adakah hubungan antara kadar IgE dengan skor ACT dan IL-6 dengan skor ACT pada masing-masing kelompok digunakan uji korelasi.

Uji yang digunakan yaitu uji korelasi *Pearson* apabila asumsi normalitas terpenuhi, jika asumsi tidak terpenuhi maka yang digunakan uji korelasi *Rank Spearman*.

Pada uji korelasi ini dilihat pada masing-masing kelompok (asma ringan dan sedang kontrol maupun perlakuan).

Tabel 5.17 Uji Korelasi Kadar IgE Dengan Skor ACT

Kelompok	p value	Korelasi (r)
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)		
Pre	0,004	-0,911
Post	0,973	-0,016
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)		
Pre	0,102	-0,667
Post	0,085	-0,692
Asma Ringan Kontrol (C)		
Pre	0,007	-0,889
Post	0,879	-0,071
Asma Sedang Kontrol (D)		
Pre	0,142	-0,615
Post	0,114	-0,650

Keterangan: korelasi yang signifikan antara kadar IgE dan skor ACT pada kelompok asma sedang kontrol *pre test* ($p = 0,015$)

*p value dikatakan signifikan bila $< 0,05$

Berdasarkan tabel 5.17 diperoleh informasi bahwa pada terdapat korelasi yang signifikan antara kadar IgE dan skor ACT pada kelompok asma ringan + *N. sativa* sebelum perlakuan ($p = 0,004$) dan kelompok asma ringan kontrol sebelum perlakuan ($p = 0,007$). Dengan koefisien korelasi menunjukkan korelasi negatif yang kuat ($r = -0,911$ dan $r = -0,889$) yang artinya semakin tinggi kadar IgE maka semakin rendah skor ACT dan sebaliknya.

Tabel 5.18 Uji Korelasi Kadar IL-6 Dengan Skor ACT

Kelompok	p value	Korelasi (r)
Asma Ringan + <i>N. sativa</i> (A)		
Pre	0,055	0,744
Post	0,949	-0,030
Asma Sedang + <i>N. sativa</i> (B)		
Pre	0,186	-0,566
Post	0,691	-0,185
Asma Ringan Kontrol (C)		
Pre	0,066	0,724
Post	0,341	-0,426
Asma Sedang Kontrol (D)		
Pre	0,621	-0,229
Post	0,858	0,084

Keterangan: korelasi yang signifikan antara kadar neutrofil dan skor ACT pada kelompok asma sedang kontrol *pre test* ($p = 0,015$)

*p value dikatakan signifikan bila $< 0,05$

Berdasarkan tabel 5.18 diperoleh informasi bahwa pada semua kelompok didapatkan nilai korelasi antara kadar IL-6 dan skor ACT lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$) yang mempunyai arti bahwa tidak ada hubungan antara kadar IL-6 plasma dan skor ACT.

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *Clinical Trial, Pre-Post*

Control Study yang bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh positif pemberian *N. sativa* terhadap kadar IL-6, IgE dan skor ACT pada anak asma ringan dan sedang serta hubungan antara kadar IL-6, IgE dan skor ACT.

Penentuan besar subjek menggunakan rumus Federer untuk empat kelompok perlakuan dengan hasil perhitungan tiap kelompok memerlukan minimal 6 subjek.

Untuk mengantisipasi adanya subjek yang dieksklusi selama perlakuan ditambah satu anak sehingga setiap kelompok terdiri dari tujuh anak masing-masing kelompok. Sejak awal penelitian telah dilakukan homogenisasi subjek penelitian, sehingga faktor-faktor perancu yang mungkin timbul dapat diantisipasi.

Pada penelitian ini terdapat empat kelompok yang diamati, kelompok pertama dan kedua yaitu kelompok asma ringan dan asma sedang yang diberikan terapi standar dan *N. sativa* sebagai perlakuan, sedangkan kelompok ketiga dan keempat yaitu asma ringan dan sedang yang diberikan terapi standar saja sebagai kontrol.

6.1 Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Terhadap Kadar IgE

Pemberian *N. sativa* bermanfaat sebagai imunomodulator, selain itu *thymoquinone* sebagai zat utama dalam *N. sativa* juga memiliki efek anti alergi dan anti asma serta memiliki peran menguntungkan pada pencegahan dan terapi berbagai penyakit alergi (Aziz *et al.*, 2011). *N. sativa* memiliki beberapa efek terapi yaitu relaksasi otot trakea dan bronkus, anti inflamasi dan imunomodulator, serta memiliki efek antagonis terhadap reseptor muskarinik dan histamin, efek inhibisi

terhadap kanal kalsium dan pembukaan kanal kalium, dan memiliki efek stimulasi β -adrenoreseptor, yang semua mekanisme tersebut menyebabkan bronkodilatasi otot saluran napas (Boskabady *et al.*, 2011).

Imunoglobulin E (IgE) merupakan molekul kunci dalam memediasi reaksi hipersensitivitas tipe 1 (asma alergi, rhinitis alergi, alergi makanan, dermatitis atopi, alergi obat dan alergi sengatan serangga) (Samitas K *et al.*, 2015). Sintesis IgE spesifik tergantung limfosit CD4⁺ Th2 yang mensekresikan sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13. Interleukin-4 merupakan sitokin yang menginduksi limfosit B melakukan *switching* menjadi isotipe IgE (Deo *et al.*, 2010). Interaksi alergen pada limfosit B dengan limfosit T spesifik alergen akan menyebabkan limfosit B memproduksi IgE spesifik alergen. Paparan ulang oleh alergen yang sama akan meningkatkan produksi IgE spesifik. Imunoglobulin E spesifik akan berikatan dengan sel-sel yang mempunyai reseptor IgE seperti sel mast, basofil, eosinofil, makrofag dan platelet. Bila alergen berikatan dengan sel tersebut maka sel akan teraktivasi dan berdegranulasi mengeluarkan mediator yang berperan pada reaksi inflamasi (Yacoub *et al.*, 2012).

Pada penelitian ini, pada perbedaan antar kelompok didapatkan kadar IgE pada kelompok asma sedang lebih tinggi dibandingkan dengan asma ringan. Setelah dilakukan perlakuan, didapatkan penurunan rerata kadar IgE total pada semua kelompok meskipun nilainya secara statistik tidak berbeda bermakna. Kelompok asma sedang setelah diberikan *N. sativa* memiliki penurunan kadar IgE terbesar yang diikuti oleh asma ringan yang berikan *N. sativa* dan kelompok kontrol.

Begitu juga pada penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh Fattory menunjukkan bahwa probiotik dan *N. sativa* memiliki peran sebagai

imunomodulator, yang ditandai dengan adanya perbedaan IgE antara sebelum dan sesudah fase *build up*, dan setelah fase rumatan pada kelompok anak asma yang mendapatkan imunoterapi dengan adjuvant probiotik dan atau *N. sativa* dibandingkan dengan yang hanya mendapatkan imunoterapi saja meskipun secara statistik tidak signifikan (Fattory et al, 2015).

Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Sugiono menunjukkan hasil bahwa pemberian imunoterapi kombinasi plus *N. sativa* plus probiotik dapat menurunkan tingkat IgE total dengan signifikan dan memperbaiki gejala klinis yang dibuktikan dengan peningkatan ACT. Tetapi pada pemberian imunoterapi saja juga dapat menurunkan tingkat IgE dan meningkatkan ACT tetapi nilainya tidak signifikan. Perbedaan ini disebabkan karena kombinasi imunoterapi, *N. sativa* dan probiotik dapat meningkatkan keberhasilan terapi asma. Mekanisme imunoterapi yaitu dengan mempromosikan sel B untuk memproduksi IgG4 yang dapat menghasilkan IL-10 dan TGFβ. Begitu juga dengan probiotik dan *N. sativa* dapat menginduksi Treg yang memproduksi IL-10 (Sugiono L et al, 2013).

Penelitian ini menunjukkan bahwa *N. sativa* dapat menurunkan kadar IgE. Hal ini disebabkan karena *N. sativa* terbukti dapat menurunkan jumlah produksi sel Th2 sehingga dapat menurunkan sitokin IL-4 yang bertanggung jawab terhadap produksi dari sekresi IgE. Selain itu *N. sativa* dapat meningkatkan kadar IFN-γ yang dapat menekan produksi sel Th2 (Lloyd&Hesel, 2010). *Nigella sativa* juga menurunkan sel Th2 dengan cara meningkatkan jumlah sel limfosit T CD8⁺ dan menurunkan jumlah sel limfosit T CD4⁺ (Kusuma et al., 2012)

6.2 Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Terhadap Kadar IL-6

IL-6 merupakan sitokin yang diproduksi oleh sel inflamasi juga oleh sel epitel paru sebagai respon dari berbagai stimuli seperti allergen, infeksi dan olahraga (Okeny *et al.*, 2015). IL-6 mempengaruhi diferensiasi sel Th17 dari sel Th0 CD4+ dengan dibantu oleh IL-21, IL-23 dan TGF- β melalui jalur STAT3-ROR γ t, yang bertanggung jawab terhadap terjadinya netrofilia pada asma alergi (Rose, 2012).

Sel TH17 menginduksi produksi IL-8 secara in vitro, bersama dengan IL-6, TNF- α , *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), dan antigen terkait pertumbuhan A (GRO- α) pada sel epitel bronkial dan sel otot polos bronkial manusia dengan mensekresi IL-17A dan IL-17F. Sel TH17 mampu mengaktifkan neutrofil dengan mensekresikan IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan IL-17A, yang bertindak secara sinergis pada produksi dan aktivitas *human neutrophil elastase* (HNE) dan *myeloperoxidase* pada otot bronkus (Hennes *et al.*, 2004). Penelitian oleh Neveu dengan populasi asma ringan dan sedang, didapatkan juga hubungan yang terbalik antara kadar IL-6 dan nilai fungsi paru dimana semakin besar kadar IL-6 didapatkan fungsi paru yang semakin kecil (Neveu *et al.*, 2010).

Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan kadar IL-6 yang signifikan pada asma sedang dibandingkan dengan asma ringan antar kelompok pada sebelum maupun sesudah perlakuan. Setelah dilakukan perlakuan didapatkan penurunan kadar IL-6 lebih tinggi pada kelompok yang diberikan terapi standar dan *N. sativa* daripada kelompok yang hanya mendapatkan terapi standar saja meskipun penurunannya tidak berbeda bermakna menurut data statistik.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Koshak menunjukkan bahwa *N. sativa* melalui kandungan thymoquinone-nya dapat berfungsi sebagai

immunomodulator yang dapat menekan pengeluaran mediator IL-2, IL-6, dan PGE2 dari limfosit T maupun IL-6 dan PGE2 dari monosit (Koshak *et al*, 2018).

Penelitian oleh Shahzad membuktikan bahwa pemberian *N. sativa* secara intraperitoneal pada tikus dapat menghambat respon imun tipe TH2 dengan mencegah infiltrasi sel inflamasi dan lesi patologis pada paru. Pemberian *N. sativa* ini juga dapat menurunkan produksi nitrit oksida, serum total IgE, IgG1 dan ekspresi mRNA IL-4, IL-5, IL-6 dan TGF β 1 (Shahzad *et al*, 2008).

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *N. sativa* dapat menurunkan IL-6. Hal ini disebabkan karena pemberian *N. sativa* dapat menurunkan kadar Th17 dan meningkatkan Treg secara signifikan pada anak asma ringan dan sedang. Th17 merupakan sel T yang berfungsi memproduksi IL-17a, IL-17b beserta IL-6. Dengan meningkatnya sel Treg yang merupakan sel immunoregulator menginduksi penurunan sel TH17. Dengan penurunan sel TH17 menurunkan pula produksi IL-6 (Barlianto *et al*, 2018).

6.3 Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Terhadap Skor ACT

Tujuan jangka panjang terapi asma adalah pengendalian gejala dan mengurangi risiko. Dengan mengurangi beban pada pasien dan risiko terjadinya kekambuhan, kerusakan jalan napas serta efek samping obat (GINA, 2016). Skor ACT merupakan salah satu metode penilaian klinis asma dalam bentuk variabel numerik, skor ≤ 19 memiliki makna klinis asma tidak terkontrol, sedangkan skor > 19 bernilai klinis asma terkontrol baik (Shi *et al*, 2010). Hasil uji statistik penilaian skor ACT sebelum perlakuan, didapatkan nilai berbeda bermakna antara keempat kelompok. Hal ini menunjukkan bahwa sebelum perlakuan, semua subjek penelitian memiliki klinis asma berbeda antar kelompok. Hasil uji statistik skor ACT

setelah perlakuan juga didapatkan nilai yang berbeda bermakna antara keempat kelompok.

Setelah perlakuan selama 8 minggu, perbandingan rerata perubahan skor ACT antara asma ringan terapi standar dan asma ringan terapi standar + *N. sativa* berbeda bermakna, demikian juga perbandingan rerata perubahan skor ACT asma sedang terapi standar dan asma sedang terapi standar + *N. sativa*. Dapat dikatakan bahwa terdapat perubahan yang bermakna skor ACT sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok pemberian terapi standar dan *N. sativa*. Hal ini berarti bahwa pemberian terapi standar dan *N. sativa* pada anak asma, baik ringan maupun sedang bermanfaat secara klinis, memperbaiki gejala asma.

Pemberian *N. sativa* selama 3 bulan menurunkan gejala asma, frekuensi kekambuhan, mengi dan perbaikan tes fungsi paru (Boskabody *et al.*, 2010). Studi yang dilakukan Barlianto *et al* (2012) pada mencit asma menunjukkan bahwa *N. sativa* menghambat *airway remodelling*, dan memodulasi respon imun. Studi yang dilakukan Aziz *et al* (2011) mengatakan bahwa *N. sativa* menunjukkan efek imunomodulator dan anti inflamasi, dapat digunakan sebagai alternatif terapi ataupun terapi tambahan pada pemberian kortikosteroid sebagai terapi asma.

Kombinasi imunoterapi dan *N. sativa* menunjukkan efek perbaikan pada skoring asma (Kardani *et al.*, 2013). Studi-studi sebelumnya telah banyak menunjukkan bahwa *N. sativa* terbukti memiliki efek anti oksidan, anti histamin dan anti inflamasi.

Perbaikan klinis pada studi ini dapat disebabkan oleh efek *N. sativa* sebagai anti histamin, anti inflamasi dan imunomodulator pada asma (Majdalawieh & Fayyad, 2015).

Terdapat perubahan bermakna skor ACT antara sebelum dan setelah perlakuan pada semua kelompok perlakuan. Pada kelompok asma ringan terapi

standar + *N. sativa*, asma sedang terapi standar + *N. sativa* dan asma ringan terapi standar hasil rerata skor ACT setelah perlakuan > 19. Sedangkan pada kelompok asma hanya dengan terapi standar, hasil rerata skor ACT setelah perlakuan masih ≤ 19 , meskipun diketahui terdapat perubahan secara bermakna dibanding sebelum perlakuan ($P=0,004$). Hal ini juga menunjukkan bahwa pemberian *N. sativa* pada asma dengan terapi standar memiliki manfaat yang lebih baik dalam memperbaiki klinis anak asma dibandingkan dengan terapi standar saja.

Penelitian yang dilakukan oleh Sumantri dan Muhyi menunjukkan bahwa pemberian imunoterapi dan *N. sativa* didapatkan skor tes kontrol asma yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian imunoterapi saja dan pemberian imunoterapi, *N. sativa* dan probiotik didapatkan skor yang lebih baik lagi (Sumantri et al., 2015; Muhyi et al., 2015). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Barlianto et al., didapatkan hasil bahwa pemberian minyak *N. sativa* dapat memperbaiki gejala klinis dari asma yang dinilai dengan *Asthma Control Test* (Barlianto et al., 2017).

6.4 Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Terhadap Kadar IgE dan IL-6 Dengan Skor ACT

Pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi antara penurunan kadar IgE dengan peningkatan skor ACT. Hal ini disebabkan karena asma juga dapat disebabkan oleh akumulasi neutrophil yang disebut "*neutrophilic asthma*". Asma neutrofilik tidak memiliki penebalan patologis membran basal subepitel, memiliki gejala klinis yang lebih parah, dan cenderung resisten terhadap steroid. Diperkirakan 25-50% kasus asma bersifat neutrofilik (Rengganis, 2018).

Tidak adanya korelasi juga pada penurunan kadar IL-6 dengan peningkatan skor ACT yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara IL-6

dengan skor ACT. Hal ini terjadi karena IL-6 tidak hanya diproduksi oleh sel Th17 tetapi juga disekresikan oleh sel non-leukosit seperti sel endotel, hepatosit, fibroblas, astrosit, sel epitel, alveolar, adiposit, miosit, sejumlah sel ganas serta jaringan dan sel lainnya. Sehingga ketika sel Th17 menurun, IL-6 tetap diproduksi oleh sel yang lain (Okeny et al., 2015).

Terdapat beberapa kelemahan pada penelitian ini antara lain pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar IL-6 dan IgE pada *Broncho Alveolar Lavage* (BAL). Sedangkan Zaslona pada penelitiannya mengatakan bahwa pemeriksaan BAL yang dilakukan pada tikus dengan asma yang diberikan *Chlorodonat* didapatkan penurunan total serum IgE, IgG1, dan OVA-spesifik IgG1 seiring dengan penurunan ekspresi IL-4, IL-5, IL-6 dan TGF- β 1 (Zaslona et al., 2018).

Pada penelitian ini juga tidak dibedakan individu yang sedang mengalami serangan asma atau saat tidak mengalami serangan, sehingga dapat mempengaruhi kadar IgE dan IL-6 yang berperan pada saat terjadi inflamasi. Adanya faktor risiko pada setiap sampel yang berbeda berupa paparan alergen, atopi, dan lingkungan, yang sulit dikontrol oleh peneliti sehingga dapat terjadi eksaserbasi dan mempengaruhi hasil kadar IL-6, IgE dan skor ACT saat akhir perlakuan.

Kelemahan lainnya yaitu status gizi yang berbeda disebabkan faktor sosio-ekonomi pasien yang tidak sama sehingga mempengaruhi derajat maupun frekuensi serangan asma. Asma merupakan penyakit yang disebabkan didominasi sel Th2. Pematangan sel NK dan tingkat aktivasi pada pasien obesitas dengan asma meningkatkan respon inflamasi Th2 dengan mengatur sekresi IL-4 dan IFN- γ . Di sisi lain, radang saluran napas dan respon berlebih jalan nafas dari penderita

asma obesitas menunjukkan gejala yang lebih parah dan perubahan patofisiologis daripada asma (Chen *et al.*, 2015).



BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

1. Pemberian *N. sativa* dapat menurunkan kadar IL-6 dan IgE plasma serta perbaikan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang tetapi nilainya tidak signifikan
2. Pemberian *N. sativa* dapat menurunkan kadar IL-6 dan IgE pada anak dengan asma ringan dan sedang tetapi nilainya tidak signifikan
3. Pemberian *N. sativa* dapat meningkatkan skor *Asthma Control Test* pada anak dengan asma ringan dan sedang secara signifikan
4. Tidak terdapat hubungan antara penurunan IgE dan IL-6 plasma dengan peningkatan skor *Asthma Control Test* setelah pemberian *N. sativa* pada anak asma ringan dan sedang

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian yang sama dengan membedakan sampel asma anak dalam kondisi eksaserbasi atau tidak saat dilakukan pengukuran kadar IL-6 dan IgE.
2. Perlu dilakukan penelitian yang sama pada penderita yang sensitif terhadap alergen yang sama (contoh alergi HDM) untuk meminimalisir pengaruh alergen.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan status gizi yang sama agar status ekonomi tidak mempengaruhi kualitas hidup dan pengaruh tingkat Th2 yang setara.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2009. Basic Immunology. Function and Disorder of the Immun System. *Saunders Elsevier Philadelphia*. New York. hh 1-144

Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, Damanhour ZA, Anwar F. 2013. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Vol. 3, no. 5, hh 337-352

Alwakil IM, Al-Kabeer AM, Kabil TH, Abdelmonem AA. 2012. Serum Interleukin-6 and Interleukin-8 In Bronchial Asthma. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*. Cairo. Vol. 9, no. 3, hh 1-12

Alsamarai AM, Satar MA, and Alobaidi AHA. Evaluation of Therapeutic Efficacy of *Nigella sativa* (Black Seed) for Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergic Journal*. Vol. 12, hh 197-215

Amoah AS, Forson AG, Boakye DA. 2012. A Review of Epidemiological Studies of Asthma in Ghana. U.S. National Library of Medicine. *Ghana Med J*. Vol. 46, no. 2, hh 23-28

Aniys A. 2017. *Black Seed – Nigella sativa – The Treat All Traditional Medicine*. Alkaline Plant Based Diet. Vol. 4, hh 1-7

Azimi E, Athari SM, Afshari F, Eftekhari F, Athari SS. 2017. Effects of black seed (*Nigella sativa*) on type 2 cytokines gene expression and mucus production in the airways of asthmatic mice. *Medical Laboratory Sciences*. Tehran. Vol. 2, no. 2, hh 46-53

Aziz, AE., Sayed, NS., & Mahran, LG, 2011, Anti-asthmatic and anti-allergic effects of thymoquinone on experimentally- induced hypersensitivity. *Egyptian Journal of Basic and Clinical Pharmacology*. Vol.1, no.3, hh.1-41.

Barlianto W, Wulandari D, Chusniah M, Kusuma HMSC, Prawiro SR. 2018. Improvement of Th17/Treg balance and Asthma Control Test score by *Nigella sativa* supplementation in asthmatic children: a new approach to managing asthma. *Turk J Immunol*. Vol. 6, no. 1, hh 1-7

Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. 2008. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. National institutes of Health, U.S. *National Library of Medicine*. Cape Town. Vol. 31, no. 1, hh 143-78

Boskabady MH, Keyhanmanesh R, Khameneh S, Doostdar Y, Khakzad MR. 2011. Potential immunomodulation effect of the extract of *Nigella sativa* on ovalbumin sensitized guinea pigs. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*. Tehran. Vol. 12, no. 3, hh 201-209

Boskabady, MH., Mohsenpoor, N. and Takaloo, L., 2010, Anti asthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine*. Vol.17, hh.707-713.

Chen YP, Zhang JH, Li CQ, Sun QX, Jiang XH. 2015. Obesity enhances Th2 inflammatory response via natural killer T cell in a murine model of allergic asthma. *Int J Clin Exp Med*. Vol. 8, no. 9, hh 15403–15412

Chun-Hua C, Ji-Ping L, Yan-Ni Z, Xue-Ying L, Guang-Fa W. 2016. Effect of Inhaled Budesonide on Interleukin-4 and Interleukin-6 in Exhaled Breath Condensate of Asthmatic Patients. *Chinese Medical Journal*. Peking. Vol. 129, no. 7, hh 819-823

Chung-II W, Miguel AP, Young JJ. 2015. Development and Initial Testing of Asthma Predictive Index for a Retrospective Study: An Exploratory Study. *J Asthma*. Vol. 52, no. 2, hh 183–190

Deena ASH & Musharraf MH. 2016. Nigella sativa (black seed) is an effective herbal remedy for every disease except death – a Prophetic statement which modern scientists confirm unanimously: A review. *Medicinal Plant Research*. Vol. 4, no. 2, hh 27-57

Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, Niphadkar PV. 2010. Relationship of total IgE, specific IgE, skin test reactivity and eosinophils in Indian patient with allergy. *J IACM*. Vol. 11, no. 4, hh 265-271

Fangwei L, Xinming X, Shaojun L, Rui K, Bo Z, Lan Y, et al. 2015. Interleukin-6 gene -174G/C polymorphism and bronchial asthma risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. Xi'an. Vol. 8, no. 8, hh 12601-12608

Fattory H, Tri AE, Barlianto W, Olivianto E, Kusuma HMSC. 2015. Efek imunoterapi, probiotik, nigella sativa terhadap rasio CD4+/CD8+, kadar IgE, dan skoring asma. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol. 4, no. 28, hh 328-333

Finiasz M, Otero C, Bezrodnik L, Fink S. 2011. The role of cytokines in atopic asthma. National institutes of Health, U.S. *National Library of Medicine*. Buenos Aires. Vol. 18, no.10, hh 1476-87

Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. 2016. Asthma phenotypes and IgE responses. *European Respiratory Journal*. Vol. 47, no. 1, hh 304-319

Galli SJ & Tsai M. 2012. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Medicine*. Vol. 18, no. 1, hh 693–704

Gao H, Ying S, Dai Y. 2017. Pathological roles of neutrophil mediated inflammation in asthma and its potential for therapy as a target. *Journal of Immunology Research*. Hh 374348

Gholamnezhad Z, Boskabady MH and Hosseini M. 2014. Effect of Nigella sativa on immune response in treadmill exercised rat. *Bio Med Central*. Messhad. hh. 14-437

Global Initiative for Asthma (GINA). 2018. *Pocket Guide For Asthma Management and Prevention*. A Pocket Guide For Health Professionals Update 2018. Hal 11-15

Global Initiative for Asthma (GINA), 2016, *Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. GINA Executive Committee. hh.1-115

Global Initiative for Asthma (GINA). 2014. *Global Asthma Strategy of Management and Prevention Revised*. National Heart, Lung and Blood Institute. Cape Town. hh 32-38

Gusareva E, Ogorodova LM, Chemyak BA, Lipoldovi M. 2007. Relationship between total and specific IgE in patient with asthma from Siberia. *J Allergy Clin Imm*. Vol. 121, no. 3, hh 781-784

Islam MT, Guha B, Hosen S, Riaz TA, Shahadat S. 2017. Nigellalogy: A Review on *Nigella sativa*. *MOJ Bioequiv Availab*. Vol. 3, no. 6, hh 1-15

Jia CE, Zhang HP, Yan L, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. 2013. The asthma control test and asthma control questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy clin Immunol*. Vol. 131, no. 3, hh 695-703

Kaplanski G, Marin V, Montero JF, Mantovani A, Farnarier C. 2003. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *J Cell. Immunol*. Vol. 24, no. 1, hh 25-29

Kardani, A. K., Ftri, L. E., Barlianto, W., Olivianto, E., And Kusuma, HMS, C., 2013, The Effect of House Dust Mite Immunotherapy, Probiotics and *Nigella sativa* in The Number of Th17 Cell and Asthma Control Test Score. *IOSRjournals*, vol.6, hh.37-47.

Koshak A, Yousif NM, Heinrich, Fiebich B, Koshak E. 2018. Comparative Immunomodulatory Activity of *Nigella sativa* L. Preparations on Proinflammatory Mediators: A Focus on Asthma. *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 9, no. 10, hh 33-89

Kusuma HMSC, Barlianto W, Widodo MA, Suharto S. 2012. Crude extract of black seed (*Nigella sativa*) can modulate T CD4+ and CD8+ lymphocytes in asthmatic mouse model. *Pediatric Respiratory Review*. Vol. 13, no. 1, hh 55-61

Lacy P, Schaffer PL, Mahmudi SA, Ablitz B, Hagen SC, Velazquez J. 1998. Intracellular Localization of Interleukin-6 in Eosinophils From Atopic Asthmatics and Effects of Interferon γ . *Journal of Blood*. Vol. 570, no. 5, hh 1-17

Liu A, Zeiger R, Sorkness C, Ostrom N, Chipps B, Rosa K. 2010. The Childhood Asthma Control Test: Retrospective Determination and Clinical Validation of a Cut Point to Identify Children with Very Poorly Controlled Asthma, *J Allergy Clin Immunol*, vol.126, hh.267-273

Majdalawieh & Fayyad. 2015. Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review. *IntImmunopharmacol*. Vol.28, no.1, hh.295-304.

Manise M, Holtappels G, Crombruggen KV, Schleich F, Bachert C, Louis R. 2013. Sputum IgE and cytokines in asthma: Relationship with sputum cellular profile. *Plos One*. Vol. 8, no. 3, hh 1-9

Muhyi A, Barlianto W, Kusuma HMSC. 2015. Efek Pemberian Imunoterapi, Probiotik, Nigella sativa terhadap Th17, Neutrofil, dan Skoring Asma. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, vol.28, no.3

Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P et al., 2004. Developed of asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. Vol. 113, no. 1, hh 59-65

Neveu WA, Allard JL, Raymond DM, Bourassa LM, Burns SM, Bunn JY, et al. 2010. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. National Institutes of Health, *U.S. National Library of Medicine*. Burlington. Vol. 11, no. 1, hh 28

Nucifera C, Olivianto E, Barlianto W, Kusuma HMSC. 2015. Jumlah CD4+IL-5+, CD8+IL-5+, dan Perbaikan Kualitas Hidup setelah Pemberian Probiotik dan Nigella sativa pada Anak Asma dengan Imunoterapi Fase Rumatan. *Sari Pediatri*, Vol. 16, No. 6, 379-384

Okeny PK, Ongom P, Kituuka O. 2015. Serum interleukin-6 level as an early marker of injury severity in trauma patients in an urban low income setting: a cross sectional study. *BMC Emerg Med*. Vol. 15, no. 22

Pacholewska A, Kraft MF, Gerber V, Jagannathan V. 2017. Differential Expression of Serum MicroRNAs Supports CD4⁺ T Cell Differentiation into Th2/Th17 Cells in Severe Equine Asthma. *Genes*. Vol. 8, no. 12, hh 383

Palomares O, Ramon SS, Davila I, Prieto L, Llano LP, Lleonart M et al. Divergent: How IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti IgE therapies. *Int J Mol Sci*. Vol. 18, hh 1-14

Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J and Lemanske R. 2012. International consensus on (icon) pediatric asthma. *EACCI*. Vol. 10, no. 1, hh 1-17

Park SJ & Lee YC. 2010. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma. National Institutes of Health, *U.S. National Library of Medicine*. Jeonju. Vol. 11, no. 1, hh 78

Pinto CR, Almeida NR, Marques TS, Yamamura LL, Costa LA, Souza AM. 2013. Local adverse effects associated with the use of inhaled corticosteroids in patients with moderate or severe asthma. *J Bras Pneumol*. Vol. 39, no. 4, hh 409-417

Rahajoe N, Kartasasmitha CB, Supriatno B, Setyanto DB. 2016. Pedoman Nasional Asma Anak. UKK Respirologi Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta. Vol. 2, no. 2, hh 1-80

Rengganis I, Rambe DS, Rumende CM, Abdullah M. 2018. Total serum IgE levels among adult patients with intermittent and persistent allergic asthmas. *Medical Journal of Indonesia*. Vol 27, hh 279-83

Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in Asthma and Other Inflammatory Pulmonary Diseases. National Institutes of Health, U.S. National Library of Medicine. Burlington. 2012; 8(9): 1281–1290

Riset Kesehatan Dasar. 2013. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI*. Hal 83-87

Rose SJ. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. National Institutes of Health, U.S. National Library of Medicine. 2012; 8(9): 1237–1247

Samitas K, Delimpoura V, Zervas E, Gaga M. 2015. Anti IgE treatment, airway inflammation and remodeling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. *European Respiratory Review*. Vol. 24, no. 138, hh 594-601

Samitas K, Lötvall J, Bossios A. 2010. B cells: from early development to regulating allergic diseases. *Arch Immunol Ther Exp*. Vol. 58, hh 209–225

Shahzad M, Yang X, Raza A, Sun Q, Han Y, Zhang F, et al. (2008). Black seed oil ameliorates allergic airway inflammation by inhibiting T-cell proliferation in rats. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. Vol. 22, no. 10, hh 37-43.

Shi, Y., Tatavoosian, A., Aledia, A., George, S., & Galant, P., 2010, Cut Points for Asthma Control Tests in Mexican Children in Orange Country California, *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol.109, no.1, hh.108-113

Sousa A, Raposo F, Fonseca S, Valente L, Duarte F, Gonçalves M, et al. 2015. Measurement of Cytokines and Adhesion Molecules in the First 72 Hours after Severe Trauma: Association with Severity and Outcome. *Porto*. Vol. 12, no. 2, hh 1-8

Srirangan S, Choy LH. The Role of Interleukin 6 in the Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis. National Institutes of Health, U.S. *National Library of Medicine*. London. Vol. 2, no. 5, hh 247–256

Subijanto AA, Diding HP. 2008. Pengaruh Minyak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.) terhadap Derajat Inflamasi Saluran Napas. *Majalah Kedokteran Indonesia*. Jakarta. Vol. 58, no. 6, hh 200-204

Sugiono L, Olivianto E, Nurdiana, Barlianto W, Kusuma HMSC. The effect of house dust mite immunotherapy, probiotic and nigella sativa in the number of CD4⁺IL4⁺ cell, total IgE level and asthma control test (ACT) score. *IOSR Journal*. Vol 7, no 3, hh 32-39

Sumantri DC, Sumarno, Barlianto W, Olivianto E, Kusuma HMSC. 2015. Perbedaan skor ACT, CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺reg, CD4⁺ IFN- γ pada pemberian imunoterapi, probiotik, dan nigella sativa. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol. 28, no. 4, hh 283-290

Supriyatno B, Wahyudin B. *Patogenesis dan Patofisiologi Asma Anak*. Di dalam: Rahayu NN, Supriyatno B, Setyanto DB (Eds). *Buku Ajar Respiriologi Anak*. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2010: hal. 85-98

Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. 2014. IL-6 in inflammation, immunity and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. Vol 6, no. 10

Trevor JL & Deshane JS. 2014. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *J Allergy*. Birmingham. Vol. 69, hh 817–827

UKK Pulmonologi PP IDAI, 2016, *Pedoman Nasional Asma Anak*, editor: Rahajoe N, Supriyatno B, Setyanto DB, Jakarta, hh.1-15

Yacoub MR, Incorvaia C, Caminati M, Colombo G. 2012. Immune mechanisms of allergen specific immunotherapy. *Open Allergy J*. Vol. 5, no 2, hh 47-52

Zhu M, Liang Z, Wang T, Chen R, Wang G, Ji Y. 2016. Th1/Th2/Th17 cells imbalance in patients with asthma with and without psychological symptoms. *Allergy Asthma Proc*. Chengdu. Vol. 37, no. 2, hh 148-5



Lampiran

Lampiran 1. Format Skoring ACT usia 4-11 tahun

Tes Kontrol Asma pada Anak Usia 4-11 Tahun

Tes ini akan memberikan penilaian yang akan membantu dokter anda menentukan rencana terapi asma untuk anak anda berhasil atau memerlukan perubahan terapi.

Bagaimana cara melakukan tes kontrol asma pada anak ?

Langkah 1. Biarkan anak anda memberikan jawaban pada empat pertanyaan pertama (pertanyaan 1 sampai 4). Jika anak anda memerlukan bantuan membaca atau memahami pertanyaan, maka anda boleh membantu, tetapi biarkan anak anda sendiri yang memilih jawabannya. Lengkapi tiga pertanyaan yang tersisa (pertanyaan 5 sampai 7) dengan anda sendiri yang memberikan respon dengan tetap mempertimbangkan jawaban anak anda. Tidak ada jawaban yang benar atau salah.

Langkah 2. Tuliskan angka dari setiap jawaban pada kotak nilai yang sudah tersedia.

Langkah 3. Jumlahkan secara keseluruhan nilai pada kotak nilai.

Langkah 4. Konsultasikan pada dokter anda, nilai yang didapatkan dari tes kontrol asma anak anda.

Silahkan anak anda menjawab pertanyaan berikut.

1. Bagaimana penyakit asma anda hari ini?

Nilai

 0	 1	 2	 3	
Sangat buruk	Buruk	Baik		

2. Seberapa banyak masalah yang diakibatkan oleh penyakit asma anda jika anda berlari, aktivitas, atau olah raga?

 0	 1	 2	 3	
Masalah berat, ringan,	Tidak masalah	Kadang menjadi masalah, saya tidak bisa melakukan aktivitas sesuai keinginan	Masalah tidak mengganggu	

3. Apakah anda sering batuk karena penyakit asma anda?

 0	 1	 2	 3	
Tidak pernah	Ya, sepanjang waktu	Ya, sering	Ya, jarang	

4. Apakah anda sering terbangun pada malam hari karena serangan penyakit asma?

 Ya, sepanjang waktu	 Ya, sering	 Ya, jarang		
--	---	---	---	----------------------

Silahkan anda (orang tua) menjawab pertanyaan berikut.

5. Selama **4 minggu** terakhir, rata-rata berapa hari per bulan anak anda mengalami gejala penyakit asma?

 Tidak ada	 1-3 hari/bulan	 4-10 hari/bulan	 11-18 hari/bulan	 19-24 hari/bulan	 Setiap hari	
--	---	--	---	---	--	----------------------

6. Selama **4 minggu** terakhir, rata-rata berapa hari per bulan anak anda menderita mengi karena penyakit asma?

 Tidak ada	 1-3 hari/bulan	 4-10 hari/bulan	 11-18 hari/bulan	 19-24 hari/bulan	 Setiap hari	
--	---	--	---	---	--	----------------------

7. Selama **4 minggu** terakhir, rata-rata berapa hari per bulan anak anda terbangun pada malam hari karena penyakit asma?

 Tidak ada	 1-3 hari/bulan	 4-10 hari/bulan	 11-18 hari/bulan	 19-24 hari/bulan	 Setiap hari	
--	---	--	---	---	--	----------------------

Total Nilai

Catatan :

Jika total nilai tes kontrol asma anak anda kurang dari sama dengan 19, hal ini menunjukkan bahwa penyakit asma anak anda tidak terkontrol dengan baik. Berapapun nilai yang didapatkan dari tes kontrol asma anak anda, sebaiknya dikonsultasikan ke dokter.

Lampiran 2. Format skoring ACT usia di atas 12 tahun

Tes Kontrol Asma untuk Anak Usia di atas 12 Tahun.

Jika usia anak anda di atas 12 tahun persilahkan anak anda menjalani tes berikut dan diskusikan hasilnya pada dokter anda.

Langkah 1. Tuliskan nilai dari setiap jawaban pada kotak nilai yang sudah disediakan,

Langkah 2. Jumlahkan secara keseluruhan nilai pada kotak nilai.

Langkah 3. Konsultasikan pada dokter anda, nilai yang didapatkan dari tes kontrol asma anak anda.

1. Dalam **4 minggu** terakhir, berapa kali serangan penyakit asma menyebabkan gangguan pada tempat kerja, sekolah, atau aktivitas di rumah?

1	2	3	4	5	Nilai
Sepanjang waktu	Sering	Kadang-kadang	Jarang	Tidak pernah	

2. Selama **4 minggu** terakhir, seberapa sering anda mengalami sesak nafas?

1	2	3	4	5	Nilai
≥1x/hari	1x/hari	3-6x/minggu	1-2x/minggu	Tidak pernah	

3. Selama **4 minggu** terakhir, seberapa sering gejala asma (mengi, batuk, sesak nafas, dada terasa berat, atau nyeri) membangunkan anda di malam hari atau pada pagi dini hari?

1	2	3	4	5	Nilai
≥4 malam/minggu	2-3 malam/minggu	1 malam/minggu	1-2 kali	Tidak pernah	

4. Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering anda menggunakan obat pelega inhaler atau terapi nebulasi (seperti albuterol)?

1	2	3	4	5	
≥3x/hari	1-2x/hari	2-3x/minggu	<1x/minggu	Tidak pernah	

5. Bagaimana anda memperkirakan kontrol asma anda selama 4 minggu terakhir?

1	2	3	4	5	
Tidak terkontrol sama sekali	Kurang terkontrol	Cukup terkontrol	Terkontrol baik	Terkontrol sangat baik	

Total Nilai

Apakah artinya jika total nilai tes kontrol asma anak saya kurang dari sama dengan 19?

- Jika nilai total tes kontrol asma anak anda 19 atau kurang, berarti menunjukkan penyakit asma anak anda tidak terkontrol.
- Buatlah pertemuan dan diskusi dengan dokter tentang nilai tes kontrol asma anak anda. Tanyakan apakah diperlukan perubahan rencana pengobatan.
- Tanyakan kepada dokter anak anda tentang pengobatan jangka panjang yang dapat mengontrol peradangan dan penyempitan pada saluran nafas, yang merupakan dua penyebab utama gejala asma. Banyak anak yang memerlukan pengobatan keduanya untuk mencapai kontrol asma yang baik.

Lampiran 3. DERAJAT KEPARAHAN ASMA

ASMA RINGAN

Episode gejala asma < 6 x/tahun atau jarak antar gejala ≥ 6 minggu

Episode gejala asma > 1 x/bulan, < 1 x/minggu

jika gejala dan eksaserbasi asma dapat dikontrol dengan *reliever* (SABA) atau jika diperlukan *controller* steroid inhalasi dosis rendah atau LTRA

ASMA SEDANG

Episode gejala asma > 1 x/minggu, namun tidak setiap hari

Jika gejala dan eksaserbasi asma dapat dikontrol dengan 1-2 *controller* + *reliever* yaitu kombinasi steroid inhalasi dosis rendah–LABA, atau steroid inhalasi dosis menengah–SABA, atau steroid inhalasi dosis rendah dan pemberian LTRA + teofilin lepas lambat

ASMA BERAT

Episode gejala asma terjadi hampir tiap hari

Jika gejala dan eksaserbasi asma dapat dikontrol dengan 2-lebih *controller* + *reliever* yaitu steroid inhalasi menengah–LABA, atau steroid inhalasi dosis tinggi–LTRA atau kombinasi steroid inhalasi dosis tinggi–teofilin lepas lambat, atau membutuhkan terapi tambahan

Lampiran 4

SURAT PERSETUJUAN (INFORMED CONSENT)

Dengan ini, saya, orangtua dari pasien:

Nama:

Usia:

Jenis kelamin:

Alamat:

No telepon:

Memberikan persetujuan bagi para peneliti untuk mengikutsertakan anak saya:

Nama:

Usia:

Jenis kelamin:

Untuk diikutsertakan sebagai subyek dalam penelitian yang akan dilakukan oleh para peneliti mengenai pemberian terapi peningkatan daya tahan tubuh (imunomodulator) pada Penderita Asma anak.

Malang,- -

Orangtua Pasien

Peneliti

Saksi 1

Saksi 2

ILMU KESEHATAN ANAK RSUD SAIFUL ANWAR MALANG

Formulir *Informed Consent*/ Surat Persetujuan

Formulir informed consent/ persetujuan ini untuk orang tua, yang anaknya berobat ke poliklinik divisi Alergi dan Immunologi RSUD Saiful Anwar Malang dan diajak untuk berpartisipasi dalam penelitian mengenai pemberian terapi peningkatan daya tahan tubuh Penderita Asma anak

BAGIAN I

PEMBUKAAN

Kami Peserta Didik Pendidikan Dokter Spesialis Anak (PPDSA) Universitas Brawijaya Malang yang bernama dr. Maria Rachmawati, dr. Tommy Nugroho Wirawan, dr. Muhammad Irawan, dr. Maya Chusniyah, dr. Vivin Detriana, dan dr. Fadilah Mutaqin. Saat ini kami sedang melakukan penelitian tentang penyakit asma, yang merupakan penyakit yang banyak didapatkan pada anak saat ini.

Saya akan memberikan informasi kepada anda dan mengajak anak anda untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Anda tidak harus memutuskan apakah mengizinkan atau tidak mengizinkan anak anda berpartisipasi dalam penelitian ini saat ini juga. Sebelum anda memutuskan, anda dapat berembuk/berkonsultasi dengan orang lain.

Mungkin ada beberapa kata/kalimat yang tidak anda pahami. Bila hal tersebut terjadi anda dapat bertanya kepada saya dan saya akan memberikan penjelasan.

TUJUAN

Asma dan penyakit alergi merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting di seluruh dunia. Asma menjadi penyakit kronik pada anak yang paling banyak terjadi di dunia. Walaupun terapi obat-obatan pada pasien asma alergi efektif untuk mengurangi dan mempertahankan berkembangnya gejala asma tetapi tidak meningkatkan penyembuhan dari penyakit ini. Oleh karena itu saat ini telah banyak penelitian yang dikembangkan untuk meningkatkan kekebalan tubuh terhadap penyakit alergi seperti jinten hitam sehingga dapat meningkatkan penyembuhan penyakit asma dan mengurangi kekambuhan penyakit alergi.

Agen yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh seperti *Nigella sativa* (jinten hitam) terbukti efektif meningkatkan respon imun penderita alergi, asma dan rhinitis alergi, di beberapa negara. Asma dapat mengganggu aktivitas dan tumbuh kembang anak. Dengan pemberian agen yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh diharapkan asma anak terkontrol dan tumbuh kembang anak tidak terganggu.

Jinten hitam telah lama digunakan sebagai terapi asma di negara Arab dan Timur Tengah lainnya, dan terbukti efektif menurunkan frekuensi asma pada pasien dewasa. Jinten hitam sampai saat ini belum pernah didapatkan adanya efek samping yang serius.

INTERVENSI PENELITIAN

Subyek penelitian akan dibagi menjadi 4 kelompok. Subyek akan mendapatkan jinten hitam selama 8 minggu.

PEMILIHAN PARTISIPAN

Partisipan dalam penelitian ini adalah semua anak berusia 5-14 thn yang menderita asma ringan dan sedang yang datang berobat ke poliklinik rawat jalan RSUD Saiful Anwar Malang dan memenuhi kriteria sampel penelitian.

JENIS PARTISIPASI

Pertisipasi dalam penelitian ini bersifat sukarela. Merupakan pilihan bagi anda untuk mengijinkan anak anda ikut atau tidak ikut dalam penelitian ini. Bila anda memilih untuk tidak mengikuti penelitian ini semua pelayanan kesehatan akan tetap seperti semula. Bila anda memilih untuk menjadi partisipan dalam penelitian ini semua biaya dari penelitian ini gratis.

PROSEDUR DAN PROTOKOL

1) Randomisasi

Kami belum mengetahui apakah pemberian jinten hitam atau tidak mendapat jinten hitam yang paling efektif sebagai terapi asma maka perlu dilakukan perbandingan antara keempat hal tersebut, sehingga penelitian ini partisipan akan dikelompokkan menjadi empat kelompok dengan intervensi yang berbeda. Pemilihan anggota kelompok partisipan dilakukan secara acak dengan menggunakan tabel acak

Anda akan diberitahu jenis intervensi apa yang didapat anak anda oleh petugas kesehatan di poliklinik. Semua data dan jenis intervensi apa yang didapat oleh partisipan dicatat dan disimpan oleh petugas kesehatan poliklinik, dan data tersebut akan kami ketahui dan olah setelah penelitian berakhir.

2) Bila terjadi reaksi terhadap pemberian jinten hitam maka akan diberikan terapi sesuai protokol. Bila didapatkan reaksi terhadap proses pengambilan darah berupa memar maka akan kami lakukan pengobatan yang sesuai. Penatalaksanaan efek samping dari penelitian sepenuhnya menjadi tanggung jawab dari pihak peneliti.

DESKRIPTIF PROSES PENELITIAN

Selama proses penelitian orang tua dapat menemani anak mereka (pasien). Saat pasien menjadi tersangka asma ringan atau sedang pengambilan darah sebanyak 4 cc. Dalam proses pengambilan darah dapat terjadi komplikasi seperti nyeri dan memar. Monitoring gejala dilakukan oleh orang tua dan dilaporkan kepada pihak peneliti.

Setelah selesai mendapat perlakuan maka dilakukan evaluasi pemeriksaan darah, dimana darah akan diambil sebanyak 5 cc, untuk pemeriksaan darah lengkap dan hitung jenis

LAMA PENELITIAN

Penelitian memakan waktu 8 minggu.. Selama masa penelitian pasien diwajibkan datang ke poli rawat jalan IKA sesuai jadwal atau bila didapatkan keluhan

EFEK SAMPING

Pemberian agen yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh dapat memberikan efek samping yang tidak diharapkan. Pihak peneliti akan mengikuti dengan seksama perkembangan klinis pasien selama menjalani penelitian. Bila didapatkan efek samping maka pasien akan mendapat terapi sesuai dengan protokol efek samping yang telah ditentukan secara gratis sampai dengan sembuh. Kami akan memberikan nomor telepon yang dapat dihubungi apabila sewaktu-waktu didapatkan gejala klinis yang tidak wajar pada pasien atau untuk menanyakan beberapa hal yang belum jelas selama mengikuti penelitian.

KEUNTUNGAN

Jika pasien berpartisipasi dalam penelitian ini, pasien akan mendapat beberapa keuntungan yaitu mendapat terapi asma berupa agen yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh selama 8 minggu secara gratis, konsultasi, pemeriksaan laboratorium tanpa biaya. Dengan partisipasi pasien dalam penelitian ini akan membantu kami pihak peneliti untuk menemukan modalitas terapi apa yang paling baik sebagai terapi tambahan asma alergi oleh karena debu tungau

DATA DAN HASIL PENELITIAN

Semua informasi tentang pasien dalam penelitian akan menjadi rahasia antara peneliti dengan keluarga pasien. Pihak peneliti tidak akan membocorkan penyakit pasien. Hasil penelitian akan diinformasikan kepada keluarga pasien. Hasil penelitian juga akan dipublikasikan secara luas sebagai sumber penelitian selanjutnya. Dalam publikasi tersebut data pasien/sampel penelitian akan dirahasiakan atau tidak ikut dipublikasikan

KOMPENSASI

Setiap subyek penelitian akan mendapatkan kompensasi berupa penggantian biaya transportasi sesuai yang dikeluarkan, konsumsi setelah pengambilan darah dan pemeriksaan laboratorium bebas biaya

Lampiran 5

Normalitas Data

Tests of Normality

Kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
IgE	Asma ringan + NS (Pre)	.239	7	.200*	.871	7	.190
	Asma ringan + NS (Post)	.246	7	.200*	.828	7	.076
	Asma sedang + NS (Pre)	.405	7	.001	.630	7	.001
	Asma sedang + NS (Post)	.312	7	.038	.647	7	.001
	Asma ringan kontrol (Pre)	.175	7	.200*	.964	7	.849
	Asma ringan kontrol (Post)	.149	7	.200*	.946	7	.698
	Asma sedang kontrol (Pre)	.238	7	.200*	.899	7	.326
	Asma sedang kontrol (Post)	.209	7	.200*	.914	7	.425
IL6	Asma ringan + NS (Pre)	.254	7	.191	.867	7	.175
	Asma ringan + NS (Post)	.214	7	.200*	.935	7	.595
	Asma sedang + NS (Pre)	.291	7	.074	.818	7	.062
	Asma sedang + NS (Post)	.203	7	.200*	.877	7	.214
	Asma ringan kontrol (Pre)	.284	7	.093	.868	7	.178
	Asma ringan kontrol (Post)	.146	7	.200*	.965	7	.858
	Asma sedang kontrol (Pre)	.217	7	.200*	.940	7	.637
	Asma sedang kontrol (Post)	.224	7	.200*	.856	7	.139
ACT	Asma ringan + NS (Pre)	.214	7	.200*	.858	7	.144
	Asma ringan + NS (Post)	.214	7	.200*	.858	7	.144
	Asma sedang + NS (Pre)	.195	7	.200*	.953	7	.755
	Asma sedang + NS (Post)	.283	7	.094	.869	7	.182
	Asma ringan kontrol (Pre)	.255	7	.187	.859	7	.147
	Asma ringan kontrol (Post)	.256	7	.182	.833	7	.086
	Asma sedang kontrol (Pre)	.267	7	.141	.915	7	.429
	Asma sedang kontrol (Post)	.241	7	.200*	.937	7	.609

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Homogenitas data

Sebelum perlakuan

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
IgE	3.038	3	24	.049
IL6	12.614	3	24	.000
ACT	2.887	3	24	.056

Setelah perlakuan

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
IgE	3.483	3	24	.031
IL6	6.199	3	24	.003
ACT	2.436	3	24	.089

Uji Kruskal Wallis IgE dan IL-6 Sebelum Perlakuan

Test Statistics^{a,b}

	IgE	IL6
Chi-Square	3.475	16.242
df	3	3
Asymp. Sig.	.324	.001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

Uji Mann Whitney IL-6 Antar Kelompok Sebelum Perlakuan

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	A	7	4.71	33.00
	B	7	10.29	72.00
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	33.000
Z	-2.492
Asymp. Sig. (2-tailed)	.013
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.011 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	A	7	7.14	50.00
	C	7	7.86	55.00
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	22.000
Wilcoxon W	50.000
Z	-.320
Asymp. Sig. (2-tailed)	.749
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.805 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok



Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	A	7	4.00	28.00
	D	7	11.00	77.00
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-3.130
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	B	7	10.00	70.00
	C	7	5.00	35.00
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	7.000
Wilcoxon W	35.000
Z	-2.236
Asymp. Sig. (2-tailed)	.025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.026 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	B	7	6.71	47.00
	D	7	8.29	58.00
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	19.000
Wilcoxon W	47.000
Z	-.704
Asymp. Sig. (2-tailed)	.481
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.535 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	C	7	4.00	28.00
	D	7	11.00	77.00
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-3.130
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Uji Kruskal Wallis IgE dan IL-6 Setelah Perlakuan

Test Statistics^{a,b}

	IgE	IL6
Chi-Square	1.577	16.992
df	3	3
Asymp. Sig.	.665	.001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	A	7	4.50	31.50
	B	7	10.50	73.50
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	3.500
Wilcoxon W	31.500
Z	-2.689
Asymp. Sig. (2-tailed)	.007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.004 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	A	7	5.93	41.50
	C	7	9.07	63.50
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	13.500
Wilcoxon W	41.500
Z	-1.409
Asymp. Sig. (2-tailed)	.159
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.165 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6 A	7	4.00	28.00
D	7	11.00	77.00
Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-3.134
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok



Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	B	7	10.00	70.00
	C	7	5.00	35.00
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	7.000
Wilcoxon W	35.000
Z	-2.236
Asymp. Sig. (2-tailed)	.025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.026 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	B	7	6.21	43.50
	D	7	8.79	61.50
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	15.500
Wilcoxon W	43.500
Z	-1.151
Asymp. Sig. (2-tailed)	.250
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.259 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	C	7	4.29	30.00
	D	7	10.71	75.00
	Total	14		

Test Statistics^b

	IL6
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	30.000
Z	-2.875
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Uji Anova ACT Sebelum Perlakuan

ANOVA

ACT	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	36.714	3	12.238	4.016	.019
Within Groups	73.143	24	3.048		
Total	109.857	27			

Multiple Comparisons

ACT

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
A	B	2.857*	.933	.026	.28	5.43
	C	.143	.933	.999	-2.43	2.72
	D	.714	.933	.869	-1.86	3.29
B	A	-2.857*	.933	.026	-5.43	-.28
	C	-2.714*	.933	.036	-5.29	-.14
	D	-2.143	.933	.127	-4.72	.43
C	A	-.143	.933	.999	-2.72	2.43
	B	2.714*	.933	.036	.14	5.29
	D	.571	.933	.927	-2.00	3.15
D	A	-.714	.933	.869	-3.29	1.86
	B	2.143	.933	.127	-.43	4.72
	C	-.571	.933	.927	-3.15	2.00

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Uji Anova ACT Setelah Perlakuan

ANOVA

ACT	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	27.000	3	9.000	4.815	.009
Within Groups	44.857	24	1.869		
Total	71.857	27			

Multiple Comparisons

ACT

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
A	B	1.571	.731	.166	-.44	3.59
	C	.286	.731	.979	-1.73	2.30
	D	2.429*	.731	.014	.41	4.44
B	A	-1.571	.731	.166	-3.59	.44
	C	-1.286	.731	.317	-3.30	.73
	D	.857	.731	.649	-1.16	2.87
C	A	-.286	.731	.979	-2.30	1.73
	B	1.286	.731	.317	-.73	3.30
	D	2.143*	.731	.034	.13	4.16
D	A	-2.429*	.731	.014	-4.44	-.41
	B	-.857	.731	.649	-2.87	1.16
	C	-2.143*	.731	.034	-4.16	-.13

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Uji Mann-whitney Kadar IgE sebelum dan sesudah perlakuan

Test Statistics^b

	IgE_kelompok_A	IgE_kelompok_B	IgE_kelompok_C	IgE_kelompok_D
Mann-Whitney U	19.000	16.000	14.000	21.000
Wilcoxon W	47.000	44.000	42.000	49.000
Z	-.703	-1.086	-1.342	-.447
Asymp. Sig. (2-tailed)	.482	.277	.180	.655
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.535 ^a	.318 ^a	.209 ^a	.710 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

Uji Mann-whitney Kadar IL-6 sebelum dan sesudah perlakuan

Test Statistics^b

	IL6_kelompok_A	IL6_kelompok_B	IL6_kelompok_C	IL6_kelompok_D
Mann-Whitney U	12.500	17.000	23.000	20.000
Wilcoxon W	40.500	45.000	51.000	48.000
Z	-1.542	-.958	-.192	-.576
Asymp. Sig. (2-tailed)	.123	.338	.848	.564
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.128 ^a	.383 ^a	.902 ^a	.620 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

Uji Chi-Square Skor ACT sebelum dan sesudah perlakuan

Crosstab

Count							
		ACT_kelompok_D					Total
		15	17	18	19	20	
Perlakuan	Sebelum perlakuan	1	3	2	1	0	7
	Sesudah perlakuan	0	1	2	3	1	7
Total		1	4	4	4	1	14

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.000 ^a	4	.406
Likelihood Ratio	4.866	4	.301
Linear-by-Linear Association	3.594	1	.058
N of Valid Cases	14		

a. 10 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .50.

Crosstab

Count									
		ACT_kelompok_C							Total
		16	17	18	19	20	21	22	
Perlakuan	Sebelum perlakuan	1	2	1	3	0	0	0	7
	Sesudah perlakuan	0	0	0	0	3	3	1	7
Total		1	2	1	3	3	3	1	14

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	14.000 ^a	6	.030
Likelihood Ratio	19.408	6	.004
Linear-by-Linear Association	9.091	1	.003
N of Valid Cases	14		

a. 14 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .50.

Crosstab

Count									
		ACT_kelompok_B							Total
		10	13	15	16	17	19	21	22
Perlakuan	Sebelum perlakuan	1	1	1	2	1	1	0	7
	Sesudah perlakuan	0	0	1	0	0	3	2	7
Total		1	1	2	2	1	4	2	14

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	9.000 ^a	7	.253
Likelihood Ratio	12.137	7	.096
Linear-by-Linear Association	5.691	1	.017
N of Valid Cases	14		

a. 16 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .50.

Crosstab

Count		ACT_kelompok_A						Total
		17	18	19	20	21	22	
Perlakuan	Sebelum perlakuan	2	3	2	0	0	0	7
	Sesudah perlakuan	0	0	0	2	3	2	7
Total		2	3	2	2	3	2	14

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	14.000 ^a	5	.016
Likelihood Ratio	19.408	5	.002
Linear-by-Linear Association	10.367	1	.001
N of Valid Cases	14		

- a. 12 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

Uji Korelasi Kadar IgE Dengan Skor ACT Sebelum Perlakuan

Correlations

		ACT_kelompok_A	IgE_kelompok_A
ACT_kelompok_A	Pearson Correlation	1	-.911**
	Sig. (2-tailed)		.004
	N	7	7
IgE_kelompok_A	Pearson Correlation	-.911**	1
	Sig. (2-tailed)	.004	
	N	7	7

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

			IgE_kelompok_B	ACT_kelompok_B
Spearman's rho	IgE_kelompok_B	Correlation Coefficient	1.000	-.667
		Sig. (2-tailed)	.	.102
		N	7	7
	ACT_kelompok_B	Correlation Coefficient	-.667	1.000
		Sig. (2-tailed)	.102	.
		N	7	7

Correlations

			IgE_kelompok_C	ACT_kelompok_C
IgE_kelompok_C	Pearson Correlation		1	-.889**
		Sig. (2-tailed)		.007
		N	7	7
ACT_kelompok_C	Pearson Correlation		-.889**	1
		Sig. (2-tailed)	.007	
		N	7	7

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

			IgE_kelompok_D	ACT_kelompok_D
IgE_kelompok_D	Pearson Correlation		1	-.615
		Sig. (2-tailed)		.142
		N	7	7
ACT_kelompok_D	Pearson Correlation		-.615	1
		Sig. (2-tailed)	.142	
		N	7	7

Uji Korelasi Kadar IgE Dengan Skor ACT Setelah Perlakuan

Correlations

		IgE_kelompok_A	ACT_kelompok_A
IgE_kelompok_A	Pearson Correlation	1	-.016
	Sig. (2-tailed)		.973
	N	7	7
ACT_kelompok_A	Pearson Correlation	-.016	1
	Sig. (2-tailed)	.973	
	N	7	7

Correlations

			IgE_kelompok_B	ACT_kelompok_B
Spearman's rho	IgE_kelompok_B	Correlation Coefficient	1.000	-.692
		Sig. (2-tailed)	.	.085
		N	7	7
	ACT_kelompok_B	Correlation Coefficient	-.692	1.000
		Sig. (2-tailed)	.085	.
		N	7	7

Correlations

		IgE_kelompok_C	ACT_kelompok_C
IgE_kelompok_C	Pearson Correlation	1	-.071
	Sig. (2-tailed)		.879
	N	7	7
ACT_kelompok_C	Pearson Correlation	-.071	1
	Sig. (2-tailed)	.879	
	N	7	7

Correlations

		IgE_kelompok_D	ACT_kelompok_D
IgE_kelompok_D	Pearson Correlation	1	-.650
	Sig. (2-tailed)		.114
	N	7	7
ACT_kelompok_D	Pearson Correlation	-.650	1
	Sig. (2-tailed)	.114	
	N	7	7

Uji Korelasi Kadar IL-6 Dengan Skor ACT Sebelum Perlakuan

Correlations

		IL6_kelompok_A	ACT_kelompok_A
IL6_kelompok_A	Pearson Correlation	1	.744
	Sig. (2-tailed)		.055
	N	7	7
ACT_kelompok_A	Pearson Correlation	.744	1
	Sig. (2-tailed)	.055	
	N	7	7

Correlations

		IL6_kelompok_B	ACT_kelompok_B
IL6_kelompok_B	Pearson Correlation	1	-.566
	Sig. (2-tailed)		.186
	N	7	7
ACT_kelompok_B	Pearson Correlation	-.566	1
	Sig. (2-tailed)	.186	
	N	7	7

Correlations

		IL6_kelompok_C	ACT_kelompok_C
IL6_kelompok_C	Pearson Correlation	1	.724
	Sig. (2-tailed)		.066
	N	7	7
ACT_kelompok_C	Pearson Correlation	.724	1
	Sig. (2-tailed)	.066	
	N	7	7

Correlations

		IL6_kelompok_D	ACT_kelompok_D
IL6_kelompok_D	Pearson Correlation	1	-.229
	Sig. (2-tailed)		.621
	N	7	7
ACT_kelompok_D	Pearson Correlation	-.229	1
	Sig. (2-tailed)	.621	
	N	7	7

Uji Korelasi Kadar IL-6 Dengan Skor ACT Setelah Perlakuan

Correlations

		IL6_kelompok_D	ACT_kelompok_D
IL6_kelompok_D	Pearson Correlation	1	.084
	Sig. (2-tailed)		.858
	N	7	7
ACT_kelompok_D	Pearson Correlation	.084	1
	Sig. (2-tailed)	.858	
	N	7	7

Correlations

		IL6_kelompok_C	ACT_kelompok_C
IL6_kelompok_C	Pearson Correlation	1	-.426
	Sig. (2-tailed)		.341
	N	7	7
ACT_kelompok_C	Pearson Correlation	-.426	1
	Sig. (2-tailed)	.341	
	N	7	7

Correlations

		IL6_kelompok_B	ACT_kelompok_B
IL6_kelompok_B	Pearson Correlation	1	-.185
	Sig. (2-tailed)		.691
	N	7	7
ACT_kelompok_B	Pearson Correlation	-.185	1
	Sig. (2-tailed)	.691	
	N	7	7

Correlations

		IL6_kelompok_A	ACT_kelompok_A
IL6_kelompok_A	Pearson Correlation	1	-.030
	Sig. (2-tailed)		.949
	N	7	7
ACT_kelompok_A	Pearson Correlation	-.030	1
	Sig. (2-tailed)	.949	
	N	7	7

