

JURNAL

RESPIROLOGI

INDONESIA

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



Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta

Polifarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma

Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru

Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam

Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta

Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja

Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo
Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 39, NOMOR 4, Oktober 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) 215
Harsini, Reviono, Umarudin
- Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta 220
Isep Supriyana, Faisal Yunus, Budhi Antariksa, Aria Kekalih
- Polifitofarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma 231
I Dewa Putu Ardana, Susanthi Djajalaksana, Iin Noor Chozin, Alidha Nur Rakhmani
- Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru, Indonesia 238
Budi Yanti, Soetjipto, Ni Made Mertaniasih, Muhammad Amin
- Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam 245
Yanny Octavia Sally Ride, Yusup Subagio Sutanto, Debree Septiawan
- Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta 256
Erlina Burhan, Ririen Razika Ramdhani, Jamal Zaini
- Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja 266
Mukhtar Ikhsan
- ### Tinjauan Pustaka
- Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis 272
Agus Dwi Susanto

Polifitofarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma

I Dewa Putu Ardana¹, Susanthy Djajalaksana¹, lin Noor Chozin¹, Alidha Nur Rakhmani²

¹Laboratorium Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

²Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Abstrak

Latar Belakang: Derajat kontrol asma merupakan indikator keberhasilan pengobatan asma. Mekanisme imunologi yang kompleks mempengaruhi kondisi ini. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek pemberian polifitofarmaka pada nilai *asthma control test* (ACT), kadar eosinofil darah, dan ekspresi relatif miR-126 serum pada pasien asma.

Metode: Pendekatan eksperimental kuasi dilakukan terhadap 15 pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh di Poli Paru Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang. Penilaian terhadap nilai ACT, kadar eosinofil dan ekspresi miR-126 dilakukan sebelum dan setelah pemberian polifitofarmaka yang mengandung kombinasi ekstrak *Nigella sativa* 100 mg, *Kleinhovia hospita* 100 mg, *Curcuma xanthorrhiza* 75 mg, dan *Ophiocephalus striatus* 100 mg, tiga kali sehari masing-masing dua kapsul selama 12 minggu. Nilai ACT ditentukan oleh peneliti dengan menanyakan langsung ke pasien, kadar eosinofil darah dihitung dengan analisa hitung jenis darah, dan ekspresi relatif miR-126 dideteksi dengan metode qPCR.

Hasil: Terjadi peningkatan bermakna nilai ACT ($18,07 \pm 2,57$ menjadi $22,06 \pm 1,83$, $P=0,001$), penurunan bermakna pada kadar eosinofil darah ($653,15 \pm 276,15$ pg/mL menjadi $460,66 \pm 202,04$ pg/mL, $P=0,038$), dan peningkatan bermakna pada ekspresi relatif miR-126 serum ($1,83 \pm 1,89$ menjadi $5,89 \pm 1,34$, $P=0,038$).

Kesimpulan: Pemberian polifitofarmaka dapat meningkatkan nilai ACT, menurunkan kadar eosinofil darah, dan meningkatkan ekspresi relatif miR-126 serum pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 231-7)

Kata kunci: poli-fitofarmaka, *asthma control test*, kadar eosinofil, ekspresi relatif miR-126

Poly-Phytopharm Increases Asthma Control Test Score and Serum miR-126 Relative Expressions and Decreases Blood Eosinophil Levels in Asthma Patients

Abstract

Background: The levels of asthma control is an indicator of asthma management outcomes. A complex immunological mechanism influences it. We aimed to investigate the effect of Poly-Phytopharm on the asthma control tests (ACT) score, blood eosinophil levels, and miR-126 relative expressions in asthma patients.

Methods: Quasi experimental method is used in 15 stable asthma patients who were not fully controlled at the pulmonary outpatient clinic of Dr. Saiful Anwar General Hospital Malang. Assessment of ACT score, blood eosinophil levels, and miR-126 relative expressions are carried out before and after supplementation of Poly-Phytopharm that consist of *Nigella sativa* 100 mg, *Kleinhovia hospita* 100 mg, *Curcuma xanthorrhiza* 75 mg, and *Ophiocephalus striatus* 100 mg extract, three times a day, two capsules respectively for 12 weeks. The ACT was scored by the investigator by direct questioning of patients, the blood eosinophil level was measured with blood analysis, and the relative expressions of miR-126 was detected with qPCR.

Results: There were significant increase of ACT score (18.07 ± 2.57 to 22.06 ± 1.83 , $P=0.001$), decrease in blood eosinophil levels (653.15 ± 276.15 pg/mL to 460.66 ± 202.04 pg/mL, $P=0.038$), and enhancement of serum miR-126 relative expressions (1.83 ± 1.89 to 5.89 ± 1.34 , $P=0.038$).

Conclusion: The administration of Poly-Phytopharm increases ACT score, decreases blood eosinophil levels and increases serum miR-126 relative expressions in not fully controlled stable asthma patients. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 231-7)

Keywords: poly-phytopharm, asthma control test, eosinophil levels, miR-126 relative expressions

Korespondensi: I Dewa Putu Ardana

Email: dewardana32@gmail.com

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit heterogen yang pada umumnya ditandai oleh inflamasi kronik pada saluran napas, berupa terdapat riwayat gejala respirasi yang bervariasi dalam waktu dan intensitas, disertai dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi.¹ Prevalensi asma semakin meningkat di negara-negara berkembang, sehingga menyebabkan peningkatan beban biaya kesehatan, disabilitas dan angka kematian.² Prevalensi asma di Indonesia pada tahun 2013 adalah 4,5% dari seluruh populasi penduduk berdasarkan penilaian terhadap gejala.³

Meskipun telah tersedia obat dan panduan pengobatan asma secara luas, namun mencapai asma terkontrol masih merupakan masalah utama bagi sebagian besar pasien. Salah satu penyebab kontrol gejala yang buruk adalah kurangnya kepatuhan terhadap penggunaan obat inhalasi.⁴ Hampir 50% pasien asma belum mencapai kontrol yang baik meskipun pasien patuh dan menggunakan obat sesuai panduan pengobatan.¹

Banyak penelitian tentang penggunaan vitamin dan nutrisi tambahan pada asma yang menunjukkan hasil bervariasi. Pemberian vitamin D terbukti meningkatkan nilai ACT pada pasien asma yang mengalami defisiensi vitamin D.⁵ Berbagai penelitian penggunaan herbal telah dilaporkan, salah satunya adalah ekstrak *Nigella sativa*. Efek profilaksisnya pada asma dan bronkitis telah dijelaskan pada penelitian model hewan dan manusia.⁶ *Thymoquinon* yang terkandung dalam *Nigella sativa* memiliki efek imunomodulator. Secara bermakna, *thymoquinon* dapat menekan ekspresi interleukin-5 (IL-5) dan IL-13 yang diinduksi oleh lipopolisakarida dan protein tanpa menyebabkan perubahan pada produksi IL-10.⁷

Salah satu cara menilai kontrol gejala asma adalah dengan menggunakan alat kontrol asma numerik, yaitu *Asthma Control Test (ACT)*.¹ Penilaian ACT sangat sederhana, kuesioner ini berorientasi pada pasien untuk menilai kontrol asma.⁸ Secara laboratorium, ada berbagai penanda yang dapat digunakan. Kadar eosinofil darah merupakan penanda yang mudah dijangkau.⁹ Eosinofil

merupakan sel inflamasi yang mendasar dan penting, menjadi penanda atau karakteristik inflamasi pada asma.¹⁰ Pada evaluasi efektivitas penggunaan mepolizumab, para peneliti memilih pemantauan eosinofil darah sebagai target pengobatan asma.¹¹

Mekanisme berbeda diketahui terlibat dalam proses berkembangnya asma. Salah satu molekul kunci yang ikut berpartisipasi dalam regulasi proses diatas adalah *microRNA* (miRNA). Molekul miRNA memiliki kemampuan mentransfer informasi biologis dan berperan penting pada penyakit inflamasi paru dan alergi.¹² Penelitian sebelumnya pada model hewan maupun manusia, menunjukkan peran khusus miR-126 dalam regulasi fitur-fitur penting penyakit alergi termasuk asma.¹³ Penanda ini relatif baru dan sedang banyak diteliti, namun masih sangat jarang digunakan untuk evaluasi hasil pengobatan pada pasien asma.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian polifitofarmaka terhadap kadar penanda inflamasi dan nilai *asthma control test (ACT)* pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh.

METODE

Penelitian menggunakan desain eksperimental quasi, *pre* dan *post* perlakuan pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh. Subjek penelitian adalah pasien asma bronkial yang tidak terkontrol penuh dengan rentang usia 18-59 tahun. Penelitian dilakukan di Poli Paru dan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan November 2018 – April 2019. Sampel diperoleh secara konsekutif pada pasien asma yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setiap prosedur yang dikerjakan telah disetujui oleh komite etik Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang. Pasien secara sukarela berpartisipasi dalam penelitian ini dan menandatangani *informed consent*.

Penilaian ACT dilakukan pada awal penelitian dan setelah pemberian perlakuan selama 12 minggu untuk mengetahui derajat kontrol asma. Subjek penelitian mengisi sendiri kuesioner ACT yang terdiri dari 5 pertanyaan dengan 5 pilihan

jawaban pada masing-masing pertanyaan. Nilai terendah adalah 5, dan nilai tertinggi adalah 25 yang disebut sebagai asma terkontrol penuh.

Sampel darah vena diambil sebanyak dua kali yaitu pada awal penelitian dan setelah pemberian perlakuan selama 12 minggu untuk mengukur nilai absolut eosinofil darah dan ekspresi relatif miR-126 serum. Tiga mililiter darah digunakan untuk pemeriksaan eosinofil melalui hitung jenis sel darah putih dengan *flow cytometry* yang bekerja secara otomatis. Dua mililiter darah digunakan untuk pemeriksaan ekspresi relatif miR-126 serum. Pemeriksaan ekspresi miR-126 terdiri dari ekstraksi DNA dari serum, sintesis cDNA, dan deteksi miR-126 dengan metode qPCR. Prosedur ini dilakukan menggunakan miRNeasy Serum/Plasma *Advanced Kit* (cat. No. 217204) di laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.

Data yang diperoleh dicatat pada rekam medis penelitian untuk kemudian diolah dan dilakukan analisis serta interpretasi menggunakan program *Microsoft Office Excel 2010* dan *SPSS* seri 25.0.

HASIL

Sebanyak 16 pasien asma stabil dinilai memenuhi persyaratan penelitian. Satu pasien tidak menyelesaikan penelitian sampai akhir karena tidak minum suplemen polifitofarmaka secara teratur seperti yang disetujui pada awal penelitian. Terdapat 15 subjek yang memenuhi syarat untuk dilakukan analisis statistik pada akhir penelitian. Karakteristik sosio-demografi dapat dilihat pada Tabel 1. Semua subjek penelitian rutin menggunakan terapi pengontrol asma yaitu kombinasi kortikosteroid inhalasi dan agonis β_2 kerja lama namun tidak semua subjek menggunakan obat pelega tambahan (SABA).

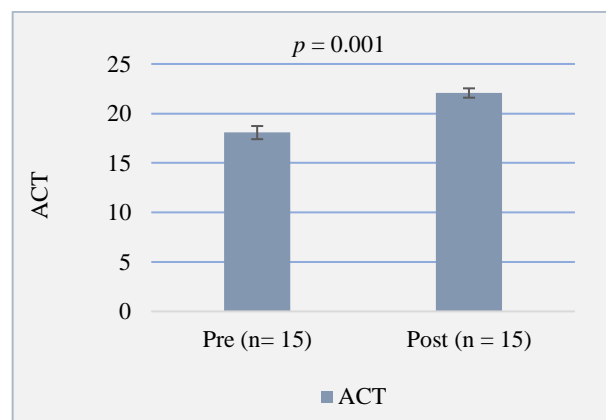
Pemberian polifitofarmaka selama 12 minggu terbukti dapat memperbaiki nilai ACT dari $18,07 \pm 2,57$ menjadi $22,06 \pm 1,83$, dan bermakna secara statistik dengan nilai $P=0,001$ (Gambar 1). Setelah mendapatkan suplementasi polifitofarmaka, jumlah subjek yang memiliki nilai ACT <20

mengalami penurunan dari 60% menjadi 6,7%.

Tabel 1. Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Subjek Penelitian

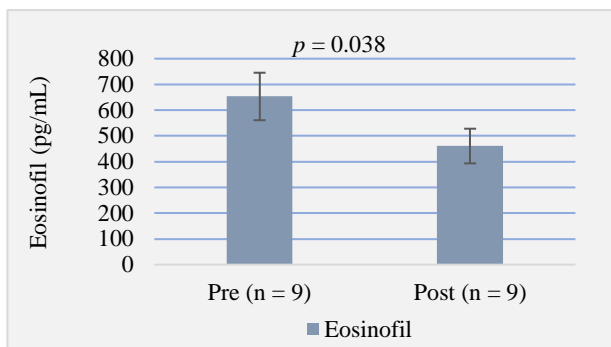
Karakteristik	n	(%)
Usia (tahun)		
18-40	5	33
41-59	10	67
Jenis Kelamin		
Laki-laki	1	7
Perempuan	14	93
Pendidikan		
Pendidikan dasar	9	60
Pendidikan tinggi	6	40
Pekerjaan		
Bekerja	7	47
Tidak bekerja	8	53
Riwayat Atopi Lain		
Ada	14	93
Tidak ada	1	7
Riwayat Atopi Keluarga		
Ada	10	67
Tidak ada	5	33
Penggunaan SABA		
Iya	9	60
Tidak	6	40
Paparan Asap Rokok		
Riwayat terpapar	9	60
Tidak terpapar	6	40
Komorbid		
Ada	2	13
Tidak ada	13	87
Eosinofil darah		
< 300 pg/mL	6	40
\geq 300 pg/mL	9	60

Ket: SABA=short acting beta agonists



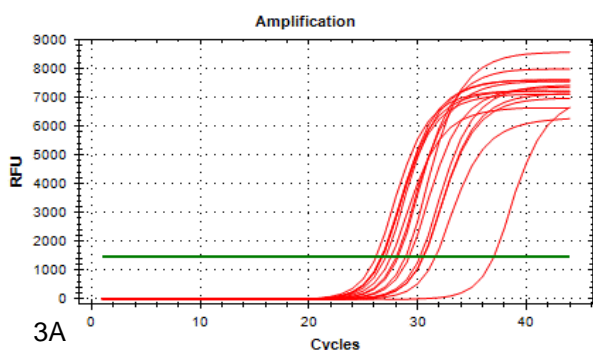
Gambar 1. Perubahan Nilai ACT Sebelum dan Setelah Pemberian Polifitofarmaka

Kami menganalisis kelompok subjek dengan kadar eosinofil darah pada awal pemeriksaan ≥ 300 pg/mL ($n=9$). Kadar eosinofil darah pada subjek penelitian sebelum perlakuan adalah $653,15 \pm 276,15$ pg/mL didapatkan menurun menjadi $460,66 \pm 202,04$ pg/mL setelah pemberian polifitofarmaka dengan nilai $P=0,038$. Pemberian polifitofarmaka disimpulkan dapat menurunkan kadar eosinofil darah secara bermakna (Gambar 2).

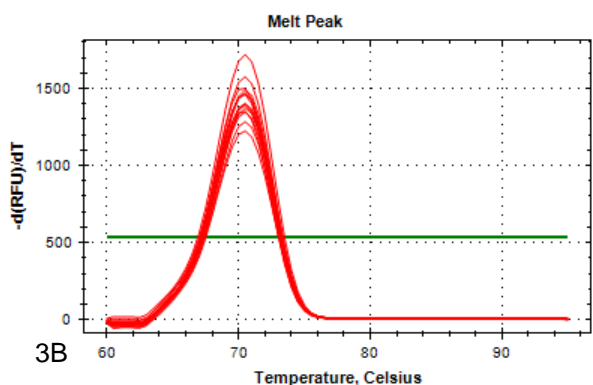


Gambar 2. Perubahan Kadar Eosinofil Darah Sebelum dan Setelah Pemberian Polifitofarmaka

Pada penelitian ini, ekspresi miR-126 dapat dideteksi pada seluruh sampel serum dengan metode qPCR, baik sebelum maupun setelah pemberian polifitofarmaka (Gambar 3 dan 4).



3A

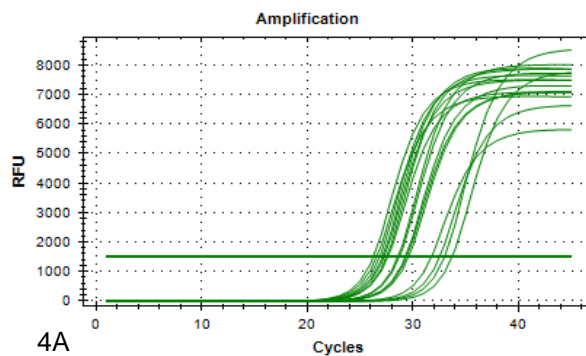


3B

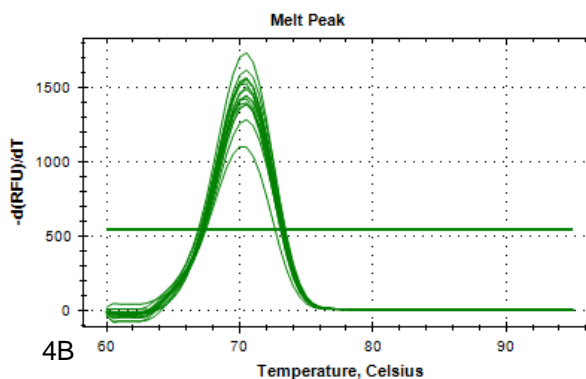
Gambar 3. (A) Kurva amplifikasi mir-126 sebelum perlakuan. (B) Melting curve miR-126 sebelum perlakuan

Ekspresi miR-126 berhubungan dengan regulasi inflamasi, termasuk eosinofil. Pada penelitian ini, dilakukan analisis ekspresi relatif miR-126 pada subjek dengan kadar eosinofil darah awal ≥ 300 pg/mL (n=9). Ekspresi relatif miR-126 yang terukur sebelum perlakuan adalah $1,83 \pm 1,89$, meningkat menjadi $5,89 \pm 1,34$ setelah pemberian polifitofarmaka selama 12 minggu ($P=0,038$). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa

pemberian polifitofarmaka dapat meningkatkan ekspresi miR-126 secara bermakna (Gambar 5).

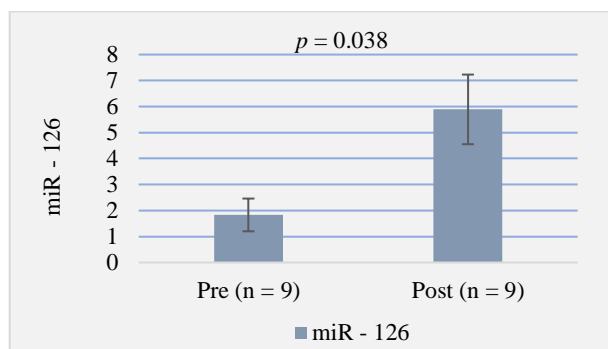


4A



4B

Gambar 4. (A) Kurva amplifikasi mir-126 setelah perlakuan. (B) Melting curve miR-126 setelah perlakuan



Gambar 5. Perubahan Ekspresi Relatif miR-126 Sebelum dan Setelah Pemberian Polifitofarmaka.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, pemberian polifitofarmaka dapat meningkatkan nilai ACT. Jumlah subjek yang awalnya memiliki nilai ACT kurang dari 20% adalah sebanyak 60%, menurun menjadi 6,7%. *Nigella sativa* yang terkandung dalam polifitofarmaka menghambat jalur *cyclooxygenase* dan *5-lipoxygenase* dari metabolisme asam arakidonat yang menyebabkan penurunan sintesis tromboksan dan leukotrien.¹⁴ *Nigella sativa* juga

dapat mencegah pengeluaran histamin dari sel *mast* dan basofil dan memiliki efek antiinflamasi, yang selanjutnya memberikan efek terapi pada asma.¹⁵

Efek ekstrak *Nigella sativa* pada saluran napas sebagian besar berupa efek stimulasi reseptor β -adrenergik. Dengan memperhitungkan efek bronkodilatasi melalui stimulasi pada hambatan sistem saraf nonadrenergik, hambatan pada stimulasi nonkolinerjik dan hambatan pada fosfodiesterase, semua berkontribusi pada efek antiasma dari ekstrak *Nigella sativa*.¹⁵

Koshak *et al.* sebelumnya telah meneliti efek pemberian ekstrak *Nigella sativa* pada pasien asma selama 4 minggu yang pada akhir penelitian terbukti terjadi peningkatan bermakna rerata nilai ACT pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok plasebo.⁶

Serupa dengan hasil penelitian Koshak *et al.*, pemberian ekstrak *Nigella sativa* dapat menurunkan jumlah eosinofil darah secara bermakna dibandingkan dengan plasebo pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh. Pada penelitian tersebut dosis *Nigella sativa* yang diberikan lebih besar tanpa kombinasi dengan ekstrak lainnya.⁶ Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian lain sebelumnya dengan subjek rinitis alergi. Tidak didapatkan penurunan bermakna pada persentase eosinofil darah setelah pemberian ekstrak *Nigella sativa*. Pada penelitian tersebut, tidak menggunakan kadar eosinofil absolut, dan persentase eosinofil subjek sebelum perlakuan adalah dalam rentang nilai normal.¹⁶

Penurunan eosinofil dapat disebabkan oleh efek antiinflamasi yang terkandung pada polifitofarmaka yang diberikan. *Nigella sativa*, *Kleinhovia hospita* dan *Curcuma xanthorrhiza* memiliki efek anti inflamasi melalui jalur yang berbeda. Efek anti virus, antibakteri dan peningkatan imunitas tubuh (imunoglobulin pada *Ophicephalus striatus*) dapat menurunkan kemungkinan munculnya inflamasi baru dan eksaserbasi dengan pencetus infeksi.¹⁷ *Thymoquinon* dinyatakan dapat menekan ekspresi IL-5 dan IL-13 yang diinduksi oleh lipopolisakarida dan protein.⁷ Penekanan pada

sitokin IL-13, akan membatasi penarikan eosinofil dan beberapa mekanisme inflamasi di saluran napas pasien asma.

Penelitian kami menampilkan peningkatan bermakna ekspresi relatif miR-126 serum bersamaan dengan perbaikan klinis dan penurunan kadar eosinofil darah setelah mendapatkan suplementasi ekstrak *Nigella sativa*, *Kleinhovia hospita*, *Curcuma xanthorrhiza*, dan *Ophicephalus striatus* selama 12 minggu khususnya pada subjek dengan kadar eosinofil darah awal ≥ 300 pg/mL. Peningkatan ekspresi relatif miR-126 sangat mungkin menghasilkan umpan balik negatif yang berakibat pada penurunan inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar eosinofil darah dan perbaikan kontrol gejala asma yang ditandai dengan peningkatan nilai ACT.

Penelitian sebelumnya secara *in vitro* dan *in vivo* dengan model tikus, menemukan bahwa pada tikus asma terjadi peningkatan ekspresi miR-126, proliferasi sel *mast* dan produksi sitokin termasuk IL-13, namun secara bersamaan terjadi penekanan *Spred1*. Selanjutnya disimpulkan bahwa miR-126 bersifat regulasi positif terhadap proliferasi sel *mast* dan produksi sitokin melalui penekanan pada peran *Spred1*.¹⁸ Penelitian lainnya melibatkan 80 anak asma dan 80 anak sehat, menilai ekspresi relatif miR-126 pada darah tepi dengan kesimpulan ekspresi relatif miR-126 meningkat pada darah perifer anak-anak dengan asma akut, sehingga miR-126 dapat digunakan sebagai penanda serologis yang potensial dalam diagnosis dan penilaian asma.¹⁹ Pada penelitian-penelitian tersebut tidak menilai efek suatu pengobatan atau intervensi terhadap perubahan ekspresi relatif miR-126 seperti yang dilakukan pada penelitian ini.

Penelitian lain pada pasien asma yang melibatkan 150 orang dewasa sebagai subjek yang terdiri dari subjek non asma, asma non persisten, dan asma persisten, menyimpulkan bahwa ada 10 miRNA yang meregulasi inflamasi. *Downregulation* ditemukan pada 5 miRNA, yaitu miR-18a, miR-126, let-7e, miR-155, dan miR-224 sedangkan *upregulation* ditemukan pada 5 miRNA lainnya yaitu

miR-498, miR-187, miR-874, miR-143, dan miR-886-3p. Selain mengamati ekspresi miRNA, penelitian tersebut juga mengukur kadar eosinofil mukosa saluran napas.²⁰

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain jumlah subjek pada penelitian ini relatif kurang dari jumlah subjek minimal yang direncanakan karena keterbatasan waktu penelitian. Peneliti tidak melakukan analisis secara khusus pada subjek penelitian terhadap onset munculnya gejala asma serta lama penggunaan obat pengontrol dan pelega. Penelitian ini hanya menggunakan satu mediator pendamping untuk miR-126 yaitu kadar eosinofil darah sehingga relatif sulit menjelaskan hubungannya dengan inflamasi secara lebih mendalam.

KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian poli-fitofarmaka yang mengandung kombinasi ekstrak *Nigella sativa*, *Kleinhovia hospita*, *Curcuma xanthorrhiza*, dan *Ophiocephalus striatus* dapat memperbaiki derajat kontrol asma dengan meningkatnya nilai *Asthma Control Test* (ACT), menurunnya eosinofil darah dan meningkatnya ekspresi relatif miR-126 serum pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2017. Available from: www.ginaasthma.org.
2. Ichinose M, Sugiura H, Nagase H, Yamaguchi M, Inoue H, Sagara H, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2017. *Allergology International*. 2017;66(2):163-89.
3. Primadi O, Sitohang V, Budijanto D, et al. Disease Control and Environmental Health: Chronic and Degeneratif Disease. *Indonesian Health Profile Ch.6*; 2014. p.166.
4. Quirce S, Phillips-Angles E, Dominguez-Ortega J, Barranco P. Biologics in the treatment of severe asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(S1):45-9.
5. Yulianti D, Djajalaksana S, Rasyid HA. Efek pemberian vitamin D pada penderita asma bronkial dengan defisiensi vitamin D terhadap kadar interleukin-10, interleukin-17 dan skoring ACT. [Thesis] Malang: Universitas Brawijaya; 2014.
6. Koshak A, Wei L, Koshak E, Wali S, Alamoudi O, Demerdash A, et al. *Nigella sativa* supplementation improves asthma control and biomarkers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*. 2017;31(3):403-9.
7. Gholamnezhad Z, Keyhanmanesh R, Boskabady M.H. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory aspects of *Nigella sativa* for its preventive and bronchodilatory effects on obstructive respiratory diseases: a review of basic and clinical evidence. *J Funct Foods*. 2015;17:910–97.
8. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The asthma control test and asthma control questionnaire for assessing asthma control: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):695-703.
9. Tabatabaian F, Ledford DK, Casale TB. Biologic and new therapies in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(2):329-43.
10. Amin M, Djajalaksana S, Wiyono WH, Yunus F, Suradi, Sutoyo DK, et al. 2018. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Asma Di Indonesia. Jakarta. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2018. p.21-45.
11. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, et al. Biomarker for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1509-18.
12. Svitich OA, Sobolev VV, Gankovskaya LV, Zhigalkina PV, Zverev VV. The role of regulatory RNAs (miRNAs) in asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(2):201-5.

13. Fujita Y, Yoshioka Y, Ito S, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. Intercellular communication by extracellular vesicles and their microRNAs in asthma. *Clin Ther.* 2014;36(6):873-81.
14. Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekalova A, Lichius JJ, et al. Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother Res.* 2003;17(10):1209-14.
15. Boskabady MH, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic Effect of *Nigella sativa* in Airway of Asthmatic Patients. *Phytomedicine.* 2010;17(10): 707-13.
16. Nikakhlagh S, Rahim F, Aryani FH, Syahpoush A, Brougerdnya MG, Saki N. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. *Am J Otolaryngol.* 2011;32(5):402-7.
17. Ibrahim M, Anwar A, Yusuf NI. Uji Lethal Dose 50% polih herbal pada heparmin terhadap mencit. PT.Royal Medica; 2012.
18. Ishizaki T, Tamiya T, Taniguchi K, Morita R, Kato R, Okamoto F, et al. MiR-126 positively regulates mast cell proliferation and cytokine production through suppressing Spred1. *Genes Cells.* 2011;16(7):803-14.
19. Tian M, Ji Y, Wang T, Zhang W, Zhou Y, Cui Y. Change in circulating microRNA-126 levels are associated with immune imbalance in children with acute asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;32:1-7.
20. Suojalehto H, Toskala E, Kilpelainen M, Majuri ML, Mitts C, Lindstrom I, et al. MicroRNA profiles in nasal mucosa of patients with allergic and nonallergic rhinitis and asthma. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;3(8):612-20.