

Pengaruh Kombinasi Teofilin Dan Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) Terhadap Diameter Lumen Bronkiolus Mencit Asma

Effect of Theophylline Combination And Garlic Extract (*Allium sativum*) On Bronchial Lumen Diameter Asthma mice

Dian Arsanti Palupi* · Miyati Hasty Martha Wijaya

Program Studi S1 Farmasi, STIKES Cendekia Utama Kudus
Jl. Lingkar Raya Kudus -Pati. Km. 5, Kec. Mejobo, Kudus,
Jawa Tengah 59381

*E-mail: arsanti_palupi@yahoo.com

Received: 15 Juli 2021; Accepted: 13 Oktober 2021; Published: 25 Oktober 2021

Abstrak

Prevalensi penyakit asma di Indonesia antara 5-7% dan merupakan 10 besar penyakit penyebab morbiditas dan mortalitas pada asma yang parah. Asma merupakan inflamasi saluran pernapasan yang ditandai dengan konstiksi spastik dari otot polos bronkiolus, edema lokal pada dinding bronkiolus maupun sekresi mukus yang kental dalam lumen bronkiolus yang menyebabkan sulit bernafas. Bawang putih mengandung senyawa aktif flavonoid, allisin yang sudah lama dimanfaatkan sebagai bahan terapeutik mulai dari antibakteri, antivirus, antijamur, antitrombotik, antibiotik, antikanker, antioksidan, immunomodulator, antiinflamasi, dan efek hipoglikemik. Metode penelitian adalah *post-test only control group design*. menggunakan 25 ekor mencit betina Balb/C umur 2-3 bulan. Lima ekor mencit sebagai kontrol normal (K1) tidak diinduksi ovalbumin (OVA) dan hanya diberi perlakuan CMC Na per oral. Sedangkan 20 ekor mencit lainnya diinduksi dengan OVA intraperitoneal pada hari ke-0 dan ke-7 dan selanjutnya dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K2) diberi CMC Na, kelompok K3 diberi teofilin 0,338 mg/hari per oral, kelompok K4 diberi ekstrak bawang putih 7,8 mg/hari per oral, kelompok K5 diberi kombinasi teofilin 0,338 mg/hari dan ekstrak bawang putih 7,8 mg/hari secara per oral. Pada hari ke 14, 16 dan 18 diberi OVA secara inhalasi. Pemberian sediaan uji dilakukan pada hari ke-18 sampai hari ke-32 secara oral. Mencit dikorbankan 24 jam setelah pemberian akhir, untuk dilakukan uji histopatologi dan pengamatan diameter lumen bronkiolus dengan pewarnaan *Hematoksillin Eosin*. Hasil penelitian menunjukkan kombinasi teofilin dan ekstrak bawang putih dapat meningkatkan diameter lumen bronkiolus dengan nilai $p=0,001$, sehingga dapat disimpulkan kombinasi teofilin dan ekstrak bawang putih terbukti bermakna secara statistik dapat meningkatkan diameter lumen bronkiolus mencit asma.

Kata kunci: asma, diameter lumen bronkiolus, ekstrak bawang putih, teofilin

Abstract

The prevalence of asthma in Indonesia is between 5-7% and is the top 10 causes of morbidity and mortality in severe asthma. Asthma is an inflammation of the respiratory tract which is characterized by spastic constriction of the smooth muscles of the bronchioles, local oedema in the walls of the bronchioles and thick mucus secretions in the lumen of the bronchioles which causes difficulty in breathing. Garlic contains the active compound allisin flavonoids which have long been used as therapeutic ingredients ranging from antibacterial, antiviral, antifungal, antithrombotic, antibiotic, anticancer, antioxidant, immunomodulatory, anti-inflammatory, and hypoglycemic effects. The anti-inflammatory and antioxidant activity of garlic extract can increase the diameter of the bronchial lumen of asthmatic mice. The research method is *post-test only control group design*. This study used 25 female Balb/C mice aged 2-3 months. Five normal control mice (K1) were not induced by ovalbumin (OVA) and were only treated with CMC Na orally. Meanwhile, 20 other mice were induced by intraperitoneal OVA on days 0 and 7 and then divided into 4 groups, namely negative control (K2) given CMC Na, group K3 given theophylline 0.338 mg/day orally, group K4 given onion extract 7.8 mg/day orally, group K5 was given a combination of theophylline 0.338 mg/day and garlic extract 7.8 mg/day orally. On days 14, 16 and 18, OVA was administered by inhalation. Administration of the test preparation was carried out on the 18th day to the 32nd day orally. The mice were sacrificed 24 hours after the final exposure, for histopathological testing and observation of the diameter of the bronchiolar

lumen with Hematoxylin Eosin staining. The results showed that the combination of theophylline and garlic extract could increase the diameter of the bronchiolus lumen with a p-value = 0.001, so it can be concluded that the combination of theophylline and garlic extract was proven to be statistically significant in increasing the bronchiolar lumen diameter of asthmatic mice.

Keywords: Asthma, lumen diameter of the bronchioles, garlic extract, theophylline

PENDAHULUAN

Prevalensi asma tahun 2018 di Indonesia telah diketahui sebesar 2,4 %. Terdapat enam belas provinsi yang mempunyai prevalensi penyakit asma yang melebihi angka nasional. Dari 16 provinsi tersebut, tiga provinsi teratas adalah DI Yogyakarta (4,5%), Kalimantan Timur (4%), dan Bali (3,9 %) (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013). Asma adalah inflamasi dan penyempitan saluran napas yang bersifat reversibel yang ditandai dengan batuk, sesak napas dan mengi pada malam dan pagi hari. Asma mengakibatkan obstruksi aliran udara yang tidak dapat diubah pada kelompok individu. Mekanisme tetap tidak jelas tetapi mungkin berhubungan dengan *airway remodeling* atau renovasi jalan napas. Pasien mengalami *episodic flare-up (eksaserbasi)* asma yang dapat mengancam jiwa dan membawa beban yang signifikan bagi pasien dan masyarakat (Global Initiative For Asthma (GINA), 2017). Tujuan jangka panjang dari manajemen asma adalah pengurangan risiko dan pengendalian gejala, untuk mengurangi beban pasien dan risiko kematian terkait asma, eksaserbasi, kerusakan saluran napas, serta efek samping pengobatan (Reddel *et al.*, 2020)

Obstruksi jalan napas pada penderita asma disebabkan oleh produksi lendir yang berlebihan pada epitel bronkiolus. Epitel bronkiolus penderita asma menunjukkan diameter membran basal yang lebih tebal bila dibandingkan dengan epitel bronkiolus normal karena epitel bronkiolus penderita asma lebih banyak mengandung faktor matriks ekstraseluler. Masa otot penderita asma meningkat, hal tersebut disebabkan oleh kombinasi *hypertrofi* otot polos dan *hyperplasia* (Hough *et al.*, 2020)

Pada umumnya penyakit asma diobati dengan teofilin yang merupakan salah satu obat yang paling banyak diresepkan karena

selain mudah didapat, teofilin mempunyai sifat bronkodilator yaitu meredakan gejala akibat penyempitan saluran pernapasan seperti untuk pengobatan asma dan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK), termasuk batuk, mengi dan sesak napas. Teofilin diperkenalkan di seluruh dunia. sebagai pengobatan klinis untuk asma di negara-negara industri.

Bawang putih (*Allium sativum*) telah digunakan sejak dahulu sebagai obat. Karena bawang putih mengandung senyawa aktif antara lain oligosakarida, steroid glikosida, minyak esensial, flavonoid, *anthocyanin*, lektin, prostaglandin, fruktan, pektin, adenosin, dan vitamin ditemukan di bawang putih, serta *allicin* senyawa organosulfur yang mempunyai aktivitas farmakologi. Konsumsi bawang putih secara teratur dapat mencegah penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, asma, dan kanker. Aktivitas antioksidan antiinflamasi dan antimikroba dari ekstrak bawang putih dapat melindungi sistem imun. Karena efikasi medis dan sifat nutraceutical dari bawang putih, perlu adanya peningkatan dan pengembangan varietas baru (Bayan *et al.*, 2014)

Bawang putih adalah salah satu obat alami yang dipercaya untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk meringankan gejala asma, karena sifat anti-inflamasi yang dimilikinya. Meski demikian hingga kini belum terdapat penelitian klinis yang dapat membuktikan efektivitas bawang putih terhadap asma. Suplementasi bawang putih pada kuda dapat membantu menghilangkan lendir trakea (Saastamoinen *et al.*, 2019). Berdasarkan latar belakang di atas tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa zat aktif dalam ekstrak bawang putih mempunyai aktivitas antiasma dan kombinasi teofilin dan ekstrak bawang putih mempunyai efek sinergisme dalam meningkatkan

diameter lumen bronkiolus pada mencit asma.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah Kanula Spuit oral / sonde mencit stainless steel, alat suntik merk terumo, kemasan steril untuk sekali pakai, ukuran 1 ml dengan panjang jarum ½ inci dan kaliber 27 G yang digunakan untuk injeksi intra peritoneal, alat *compressor nebulizer* merk Omron, alat bedah minor steril untuk terminasi dan bedah mencit, alat pembuatan preparat histopatologi, mikroskop *Image Optilab Pro 6.1 software*.

Beberapa bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak bawang putih dari kapsul Shinshe Tan, teofillin (Theobron yang diproduksi PT.Interbat), Ovalbumin (*Worthington Biochemical Corporation*, USA), NaCl 0,9% steril (PT.Otsuka), CMC Na (PT.Bratachem), *aqua destilata* (PT. Bratachem), Buffer formalin 10%, mencit betina galur Balb/C yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium kuantitatif dengan metode *post-test only control group design* pada mencit asma secara *in vivo*, dan dilakukan setelah mendapat persetujuan dari komisi bioetik penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Islam Sultan Agung Semarang dengan *Ethical Clearance* No.59/II/2019/ Komisi Bioetik.

Penentuan dosis ekstrak bawang putih

Dosis ekstrak bawang putih 3 gram/hari. Konversi dosis dari manusia ke mencit adalah $3 \text{ gram} \times 0,0026 = 0,0078 \text{ gram/hari}$ atau 7,8 mg/ hari.

Penentuan dosis teofilin

Dosis teofilin 130 mg. Konversi dosis dari manusia ke mencit adalah 0,0026, sehingga didapatkan dosis pada mencit sebesar 0,338 mg/hari

Pembuatan suspensi ekstrak bawang putih 100 mL

Suspensi ekstrak bawang putih dibuat dari 7,8 mg ekstrak bawang putih disuspensikan

dalam CMC Na 0,5 %. diberikan secara per oral dengan volume pemberian 1 mL

Pembuatan suspensi OVA dalam Al(OH)₃ untuk sensitisasi

Suspensi OVA dibuat dari 500 µg OVA disuspensikan dalam 50 mg Al(OH)₃ + 50 ml NaCl 0,9%. Suspensi OVA ini digunakan untuk sensitisasi secara intraperitoneal dengan volume pemberian 1 mL/mencit

Pembuatan suspensi OVA 1% dalam NaCl 0,9% untuk sensitisasi ulangan

Suspensi OVA 1% dibuat dari 1g OVA dilarutkan dalam NaCl 0,9% 100 ml. Larutan OVA ini digunakan untuk sensitisasi ulangan, diberikan secara inhalasi sebanyak 8 ml per perlakuan menggunakan nebulizer elektronik selama 20 menit.

Pembuatan Larutan CMC Na 0,5%

CMC Na 0,5% dibuat dengan menimbang 0,5 gram CMC Na ditambahkan dengan akuades panas, diaduk hingga terbentuk mucilago, dan ditambahkan akuades hingga 100 mL.

Persiapan dan Perawatan Hewan Coba.

Mencit betina galur Balb/C ditimbang menggunakan neraca analitik kemudian diaklimatisasi selama 1 minggu. Mencit dipelihara dalam kandang yang terbuat dari bak plastik bersih berukuran 45 cm x 35,5 cm x 14,5 cm dengan tutup kandang dibuat dari anyaman kawat. Hewan coba dipelihara dengan suhu ruangan 20°C - 27°C, ventilasi kandang terjaga dengan baik. Satu kandang berisi 5 ekor mencit. Setiap hari dilakukan penggantian sekam, diberi minum dengan air mineral (15-30 ml/hari), dan pakan standart

Perlakuan Hewan coba

Penelitian menggunakan 25 ekor mencit betina Balb/C umur 2-3 bulan, yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Semua mencit diaklimatisasi selama 7 hari dengan tujuan untuk adaptasi terhadap lingkungan yang baru, sehingga tidak terjadi penurunan berat badan sampai dengan 10%. Kelompok K1 adalah kontrol normal tidak diinduksi ovalbumin (OVA) dan hanya diberi perlakuan CMC Na per oral. Sedangkan pada

kelompok K2, K3, K4 dan K5 mencit diinduksi dengan OVA intraperitoneal pada hari ke-0 dan ke-7. K2 adalah kontrol negatif diberi CMC Na per oral, kelompok K3 diberi teofilin 0,338 mg/hari per oral, kelompok K4 diberi ekstrak bawang putih 7,8 mg/hari per oral, kelompok K5 diberi kombinasi teofilin 0,338 mg/hari dan ekstrak bawang putih 7,8 mg/hari secara per oral. Pada hari ke 14, 16 dan 18 diberi ovalbumin secara inhalasi. Pemberian sediaan uji dilakukan pada hari ke-18 sampai hari ke-32 per oral, setelah 24 jam atau setelah pemaparan akhir, mencit dikorbankan dengan dislokasi leher dan diambil organ parunya.

Terminasi Mencit Dengan Dislokasi Leher

Terminasi mencit dilakukan pada hari terakhir setelah perlakuan dengan cara dislokasi leher yang merupakan salah satu metode terminasi hewan coba dan termasuk dalam euthanasia secara fisik, sebelum mencit dikorbankan diberi anestesi dengan injeksi intraperitoneal ketamine 200 µg/g.

Pemeriksaan Histopatologi Diameter Lumen Bronkiolus

Pemeriksaan diameter lumen bronkiolus dilakukan dengan histopatologi paru mencit dengan pewarnaan *Hematoxyllin Eosin* diamati dengan mikroskop *Image Optilab Pro 6.1 software* perbesaran 400x. Skala ukuran variabel ini adalah rasio.

Analisa Data

Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis dengan one way Analysis of Variance (ANOVA) dengan uji post hoc LSD untuk mengetahui apakah suatu kelompok memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok lainnya. Data disajikan dalam mean ± SD. Signifikansi didefinisikan pada nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis diameter lumen bronkiolus

Analisis diameter lumen bronkiolus pada semua kelompok perlakuan dilakukan dengan pengambilan organ paru, yang kemudian dilakukan uji histopatologi dengan pewarnaan *Hematoxyllin Eosin* diamati dengan

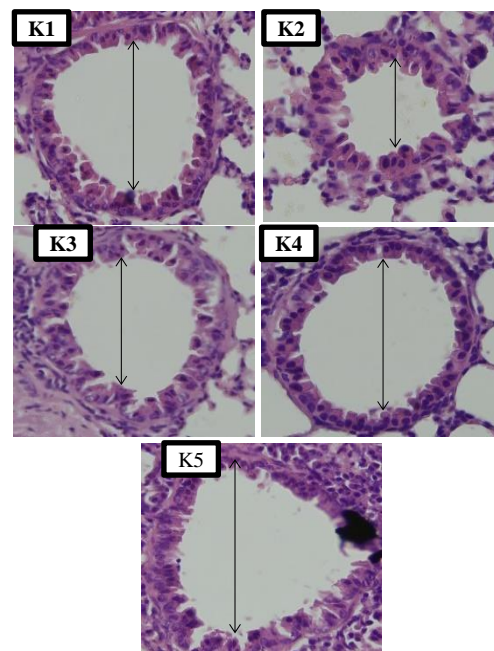
mikroskop *Image Optilab Pro6.1 software* perbesaran 400x

Tabel 1. Rata-rata Diameter Lumen Bronkiolus ± SD

Kelompok	Diameter Rata-rata (µm) ± SD
K1	148,67 ± 2,08
K2	56 ± 2,65
K3	146 ± 1,00
K4	142,33 ± 2,08
K5	149,66 ± 3,51

Keterangan, hasil uji ANAVA menunjukkan

Berdasarkan **Tabel 1** diperoleh hasil diameter lumen bronkiolus yang paling lebar adalah kelompok K5, 149,66 ± 3,51 µm.



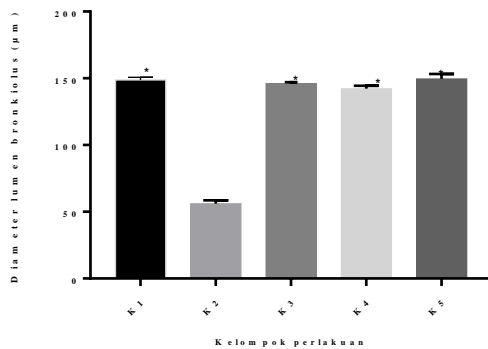
Gambar 1. Perbandingan diameter lumen bronkiolus kontrol normal (K1), kontrol negatif (K2), teofilin (K3), ekstrak bawang putih (K4), kombinasi teofilin + ekstrak bawang putih (K5). Pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* (H & E), pembesaran 400 x, mikroskop cahaya *Olympus*

Hasil Analisis Normalitas Dan Homogenitas Data Diameter Lumen Bronkiolus

Uji normalitas data untuk variabel diameter lumen bronkiolus diperoleh p -value $> 0,05$, artinya data berdistribusi normal, dan untuk mengetahui perbedaan antara beberapa kelompok digunakan uji statistik ANOVA, kemudian untuk mengetahui perbedaan antar kelompok digunakan analisis statistik *Post*

Hoc Test LSD. Uji normalitas data untuk variabel diameter lumen bronkiolus diperoleh nilai $p > 0,05$, artinya data berdistribusi normal, dan untuk mengetahui perbedaan antara beberapa kelompok digunakan uji statistik *Analysis of Variance* (ANOVA), kemudian untuk mengetahui perbedaan antar kelompok digunakan analisis statistik *Post Hoc Test*.

Hasil uji homogenitas variabel diameter lumen bronkiolus nilai $p = 0,117$ artinya data diameter lumen bronkiolus homogen. Dan uji ANOVA menunjukkan nilai $p = 0,001$ yang berarti antara masing-masing kelompok penelitian terdapat perbedaan yang signifikan.



Gambar 2. Rata rata diameter lumen bronkiolus ± SD pada semua kelompok perlakuan

Perbedaan antara 2 kelompok yang dianalisis dengan *post hoc test LSD* menunjukkan bahwa diameter lumen bronkiolus kelompok kontrol negatif (K2) rata-rata $56 \pm 2,65 \mu\text{m}$ dibandingkan kelompok teofilin (K3) rata-rata $146 \pm 1,00 \mu\text{m}$ nilai $p = 0,001$ artinya ada perbedaan yang bermakna antara kelompok negatif dan teofilin. Perbandingan rata-rata antara kelompok kontrol negatif (K2) rata-rata $56 \pm 2,65 \mu\text{m}$ dibandingkan kelompok ekstrak bawang putih (K4) rata-rata $142,33 \pm 2,08 \mu\text{m}$ nilai $p = 0,001$ artinya ada perbedaan yang bermakna antara kelompok negatif dan ekstrak bawang putih. Perbandingan rata-rata antara kelompok kontrol negatif (K2) rata-rata $56 \pm 2,65 \mu\text{m}$ dibandingkan kelompok kombinasi teofilin dan ekstrak bawang putih

(K5) rata-rata $149,66 \pm 3,51 \mu\text{m}$ nilai $p = 0,001$ artinya ada perbedaan yang bermakna antara kelompok negatif dan kombinasi teofilin + ekstrak bawang putih. Perbandingan rata-rata antara kelompok teofilin (K5) $149,66 \pm 3,51 \mu\text{m}$ dan ekstrak bawang putih (K4) $142,33 \pm 2,08 \mu\text{m}$ dan nilai $p = 0,09$ artinya tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok teofilin dan ekstrak bawang putih dalam meningkatkan diameter lumen bronkiolus. Perbedaan rata-rata antara kelompok ekstrak bawang putih (K4) $142,33 \pm 2,08 \mu\text{m}$ dengan kelompok kombinasi teofilin dan ekstrak bawang putih (K5) $149,66 \pm 3,51 \mu\text{m}$ nilai $p = 0,004$ artinya ada perbedaan bermakna antara kelompok ekstrak bawang putih dan kelompok kombinasi teofilin + ekstrak bawang putih dalam meningkatkan diameter lumen bronkiolus.

Ciri khas asma adalah obstruksi saluran pernapasan yang berhubungan dengan penyempitan diameter lumen bronkiolus. Salah satu penyebab utama penyempitan saluran pernapasan adalah peradangan kronis pada dinding saluran napas, disertai dengan ekstravasasi plasma dan edema serta masuknya sel-sel inflamasi seperti eosinofil, neutrofil, limfosit, makrofag, dan sel mast. Gambaran fisiologis asma termasuk hiperresponsif bronkial (BHR), kecenderungan otot polos saluran napas untuk berkontraksi sebagai respons terhadap rangsangan yang dihirup (misalnya, agonis kolinergik atau histamin) dan menyebabkan penyempitan saluran napas akut yang reversibel dengan terapi bronkodilator (Duncan et al., 2018).

Kelompok normal (K1) mencit tidak diinduksi ovalbumin, mencit tidak menderita asma sehingga diameter lumen bronkiolus tidak mengalami kerusakan.

Kelompok kontrol negatif (K2) mengalami kerusakan bronkiolus dengan adanya penyempitan diameter lumen bronkiolus. Endotipe asma tipe-2 sering menggunakan model mencit yang diimunisasi melalui rute intraperitoneal dengan ovalbumin (OVA) (model antigen) (Lambrecht, et al.,

2019) yang diemulsi dalam aluminium hidroksida (bahan pembantu sel Th2), yang mempromosikan sel Th2 spesifik OVA yang memproduksi IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13, dan produksi IgE spesifik antigen dan IgG1. Ketika mencit yang peka kemudian ditantang dengan OVA aerosol, paru-paru mereka menunjukkan peningkatan sitokin di saluran udara dan kelenjar getah bening mediastinum dan beberapa gambaran patologis dan fisiologis asma. Pada penelitian sebelumnya, bahwa paparan ovalbumin pada mencit dapat meningkatkan ketebalan epitel bronkiolus (Palupi & Hasanah, 2018, (Palupi and Martati, 2019). Induksi ovalbumin dapat meningkatkan jumlah neutrofil dan kadar Immunoglobulin E (IgE) mencit resisten kortikosteroid (Palupi *et al.*, 2020)

Studi klinis menunjukkan bahwa teofilin merupakan agen antitusif dalam berbagai kondisi. Teofilin menghambat aktivasi saraf sensorik (manusia dan marmot) ke berbagai rangsangan batuk melalui peningkatan terbukanya kanal kalium yang diaktivasi kalsium (Dubuis *et al.*, 2014). Penelitian yang dilakukan oleh (Palupi, 2017) pada pemberian injeksi aminofillin turunan dari teofilin dapat menurunkan ketebalan otot polos bronkiolus pada mencit asma.

Berdasarkan penelitian Salima (2014) ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) mempunyai aktivitas sebagai antibakteri terhadap bakteri-bakteri patogen yang menginfeksi manusia hal tersebut dikarenakan kandungan allicin dan ajoene. Bawang putih juga kaya akan kandungan minyak atsiri dan flavonoid yang dapat melindungi sistem imun.

Hasil penelitian menunjukkan ekstrak bawang putih mampu mengembalikan keseimbangan sitokin Th1 dan Th2 dengan meningkatkan Th1 dan menurunkan Th2. Ekstrak bawang putih menunjukkan aktivitas antiasma melalui regulasi keseimbangan

antara Th1-Th2 dan memulihkan ekspresi interleukin (IL-10) sebagai antiinflamasi. Berdasarkan hasil terkini mengenai ekstrak bawang putih dan pengaruhnya terhadap jaringan paru-paru, ekstrak bawang putih bermanfaat bagi individu yang menderita hiperresponsivitas saluran napas (Hsieh *et al.*, 2019).

Penelitian Arreola *et al.*, 2015, bawang putih sebagai obat herbal dengan berbagai molekul bioaktif dan formulasinya telah banyak diuji dalam model hewan secara *in vivo* dan *in vitro* untuk menguji sifat anti-inflamasi dan imunomodulatornya. Salah satu mekanisme utama diamati melalui modulasi profil sitokin dan stimulasi langsung sel imun.

Kelompok perlakuan kombinasi teofilin dan ekstrak bawang putih menunjukkan hasil peningkatan diameter lumen bronkiolus yang paling lebar dibandingkan dengan kelompok teofilin dan bawang putih tunggal. Pemberian ekstrak bawang putih yang kombinasi dengan teofilin mampu memberikan efek *ajuvant* terhadap teofilin, dalam meningkatkan diameter lumen bronkiolus.

KESIMPULAN

1. Ekstrak bawang putih mengandung senyawa aktif yang terbukti mempunyai aktivitas antiasma dengan meningkatkan diameter lumen bronkiolus pada mencit asma.
2. Kombinasi teofilin dan ekstrak bawang putih terbukti bermakna secara statistik dapat meningkatkan diameter lumen bronkiolus mencit asma dengan nilai $p=0,001$, bila dibandingkan dengan teofilin tunggal. Dengan meningkatnya diameter lumen bronkiolus, akan terjadi perluasan saluran pernapasan sehingga tidak terjadi sesak napas.

Daftar Pustaka

Arreola R., Quintero-Fabián S., López-Roa R., Flores-Gutiérrez E., Reyes-Grajeda J., Carrera-Quintanar L. and Ortuño-Sahagún D., 2015, Immunomodulation and Anti-Inflammatory

- Effects of Garlic Compounds.: Discovery Service for Endeavour College of Natural Health Library, *Journal of Immunology Research*, 2015, 1–13.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013, Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, Laporan Nasional 2013, 1–384.
- Bayan L., Koulivand P.H. and Gorji A., 2014, Garlic: a review of potential therapeutic effects., *Avicenna journal of phytomedicine*, 4 (1), 1–14.
- Dubuis E., Wortley M.A., Grace M.S., Maher S.A., Adcock J.J., Birrell M.A. and Belvisi M.G., 2014, Theophylline inhibits the cough reflex through a novel mechanism of action, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133 (6), 1588–1598.
- Dunican E.M., Elicker B.M., Gierada D.S., Nagle S.K., Schiebler M.L., Newell J.D., Raymond W.W., Lachowicz-Scroggins M.E., Di Maio S., Hoffman E.A., Castro M., Fain S.B., Jarjour N.N., Israel E., Levy B.D., Erzurum S.C., et al., 2018, Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction, *Journal of Clinical Investigation*, 128 (3), 997–1009.
- Global Initiative For Asthma (GINA), 2017, Global Strategy For Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strat>.
- Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J., Liu R.M., Trevor J., Deshane J.S. and Thannickal V.J., 2020, Airway Remodeling in Asthma, *Frontiers in Medicine*, 7 (May)
- Hsieh C.C., Liu K.F., Liu P.C., Ho Y.T., Li W.S., Peng W.H. and Tsai J.C., 2019, Comparing the protection imparted by different fraction extracts of garlic (*Allium sativum* L.) against der p-induced allergic airway inflammation in mice, *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (19)
- Lambrecht B.N., Hammad H. and Fahy J. V., 2019, The Cytokines of Asthma, *Immunity*, 50 (4), 975–991.
- Palupi D.A., 2017, Gambaran Histopatologi Otot Polos Bronkus Mencit Asma Yang Diintervensi Aminofilin, *Prosiding HEFA*, 53 (9), 1689–1699.
- Palupi D.A., Suprihati, Sadhana U., Dharmana E.D.I., Sutanto H., Mahati E. and Sasmito E., 2020, The effect of nigella sativa oil on number eosinophils, neutrophils, serum ige levels to asthma mice resistant of corticosteroid, *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12 (1), 896–901.
- Palupi D.A. and Martati E., 2019, Efek Pemberian Minyak Biji Kelor Sebagai Terapi Anti Asma Terhadap Gambaran Histopatologi Epitel Bronkiolus Mencit BALB/c, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 3 (1), 37–64.
- Reddel H., Bacharier L., Bateman E., Boulet L.-P., Brighting C., Brusselle G., Buhl R., FitzGerald J.M., Fleming L., Inoue H., Wai-san Ko F., Khirshnan J., Mortimer K., Pedersen S. and Sheikh A., 2020, Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years), *Global Initiative for Asthma*, 46.
- Saastamoinen M., Särkijärvi S. and Hyyppä S., 2019, Garlic (*Allium sativum*) supplementation improves respiratory health but has increased risk of lower hematologic values in horses, *Animals*, 9 (1)
- Salima J., 2014, Antibacterial Activity of Garlic (*Allium sativum* L.) on Multi-Drug Resistant, *J Majority*, 4 (2), 30–39.