

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL UMBI BAWANG DAYAK  
(*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) SECARA ORAL TERHADAP JUMLAH EOSINOFIL  
PADA TIKUS (*Rattus Norvegicus*) MODEL ASMA ALERGI**

*dr. Adelgrit Trisia, M.Imun*

Departemen Histologi Universitas Palangka Raya  
e-mail Koresponden : adelgrit\_trisia@yahoo.com

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Pada masyarakat dayak di Kalimantan Tengah tanaman bawang dayak ini digunakan untuk alergi, asma dan meningkatkan daya tahan tubuh. Tampaknya tanaman obat ini dapat digunakan sebagai bahan yang bersifat modulasi imun sistem.

**Tujuan:** Tujuan penelitian ini untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak etanol umbi bawang dayak terhadap eosinofil tikus model asma setelah pemberian secara oral ekstrak etanol umbi bawang dayak selama 21 hari.

**Metode:** Penelitian ini bersifat eksperimental murni, dengan menggunakan Tikus Jantan sebagai hewan coba dengan jumlah 30 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok, masing-masing terdiri dari 6 ekor. Kelompok K(n) diberi placebo (CMC Na<sup>+</sup>) selama 21 hari, kelompok K(-) mendapat OVA IP pada hari ke 1,7 dan 14 serta pemberian secara aerosol hari ke 21, kelompok perlakuan 1 (P1) mendapat OVA kombinasi ekstrak etanol bawang dayak 250 mg/KgBB selama 21 hari, kelompok perlakuan 2 (P2) mendapat OVA kombinasi ekstrak etanol bawang dayak 500mg/KgBB selama 21 hari, kelompok perlakuan 3 (P3) mendapat OVA kombinasi ekstrak etanol bawang dayak 1000 mg/KgBB selama 21 hari. Pelaksanaan pengambilan data (darah) segera setelah selesai penelitian. Sampel darah dianalisis dengan Advia 2120i untuk mengukur jumlah eosinofil.

**Hasil:** Hasil memperlihatkan nilai rerata jumlah eosinofil dalam sampel darah kelompok K(n) ( $3.18 \pm 1.77$ ), kelompok K(-) ( $4.97 \pm 2.11$ ), kelompok P1 ( $2.50 \pm 1.23$ ), kelompok P2 ( $1.72 \pm 1.12$ ) dan kelompok P3 ( $0.83 \pm 0.39$ ). Uji statistik dengan uji Kruskal Wallis pada kelima kelompok berbeda bermakna dengan nilai  $p < 0,05$ . Ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol umbi bawang dayak yang diberikan secara oral dapat mempengaruhi penurunan jumlah eosinofil.

**Kata Kunci:** ekstrak etanol bawang dayak, eosinofil, asma alergi

## PENDAHULUAN

Asma merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang serius di seluruh dunia (WHO, 2011). Konsep terbaru tentang patogenesis asma berdasarkan konsensus internasional adalah suatu proses inflamasi kronis saluran nafas, karakteristik dari inflamasi saluran nafas ini ditandai dengan peningkatan jumlah dan aktivitas dari limfosit T, eosinofil, sel mast, makrophage di dalam mukosa dan lumen saluran nafas, proses inflamasi ini tetap terjadi pada asma dengan derajat yang sangat ringan sekalipun.<sup>1,2</sup>

Proses inflamasi yang terjadi pada penderita asma dipercaya sebagai hasil dari respons imun yang berlebihan terhadap alergen pada individu yang rentan secara genetik sejumlah sel inflamasi, seperti sel T, sel B, eosinophils, macrophages, dan sel mast, dilibatkan dalam respon imun yang kompleks terhadap antigen di saluran nafas. Khususnya, aktivasi dari sel CD4+ Th2 terlihat berperan utama dalam mengawali dan memelihara terjadinya inflamasi alergi.<sup>3,4,5</sup>

Sampai saat ini belum ada obat yang dapat menyembuhkan penyakit asma. Tujuan pengobatan asma adalah untuk menghilangkan gejala-gejala yang berupa sesak, batuk, atau mengi dan selanjutnya mempertahankan agar serangan asma tidak terulang lagi.<sup>6</sup>

Penyakit asma ini dapat timbul akibat gangguan saraf otonom dan sistem imun. Gangguan saraf otonom berupa hipereaktivitas saraf parasimpatis dan blokade terhadap reseptor adrenergik beta (sistem saraf simpatis). Adapun gangguan sistem imun ditandai oleh adanya reaksi hipersensitivitas tipe I, yaitu tubuh mengadakan reaksi imun yang berlebihan terhadap antigen yang masuk ke dalam tubuh. Hasil dari semua gangguan ini dapat berupa bronkokonstriksi, hipersekresi mukus dan peradangan pada bronkus beserta cabang - cabangnya. Pada peristiwa radang terjadi infiltrasi atau perekutan sel-sel radang antara lain berupa eosinofil. Eosinofil merupakan sel yang dominan jumlahnya pada peristiwa radang yang berhubungan dengan reaksi alergi (reaksi hipersensitivitas tipe I).<sup>7</sup>

Angka kejadian penyakit alergi makin meningkat selama tiga puluh tahun terakhir dan tidak jarang mengganggu aktivitas sehari-hari bahkan mengganggu tumbuh kembang anak. Faktor herediter merupakan penyebab terpenting terjadinya penyakit alergi namun

paparan lingkungan, infeksi, dan kondisi psikis juga sering kali menjadi faktor pencetus. Tata laksana utama penyakit alergi adalah tindakan pencegahan terhadap alergen penyebab namun tidak jarang alergen penyebab sulit diidentifikasi hanya berdasarkan pada anamnesis. Disamping itu banyak pula kasus alergi dengan gejala menyerupai penyakit lain, maka diperlukan pemeriksaan penunjang untuk membantu menegakkan diagnosis dan menentukan alergen penyebab.<sup>8</sup>

Pemeriksaan hitung eosinofil total perlu dilakukan untuk menunjang diagnosis dan mengevaluasi pengobatan penyakit alergi. Eosinofilia apabila dijumpai jumlah eosinofil darah lebih dari 450 eosinofil/ $\mu$ L. Hitung eosinofil total dengan kamar hitung lebih akurat dibandingkan persentase hitung jenis eosinofil sediaan apus darah tepi dikalikan hitung leukosit total. Eosinofilia sedang (15%-40%) didapatkan pada penyakit alergi, infeksi parasit, pajanan obat, keganasan, dan defisiensi imun, sedangkan eosinofilia yang berlebihan (50%-90%) ditemukan pada migrasi larva. Dibandingkan IgE, eosinofilia menunjukkan korelasi yang lebih kuat dengan sinusitis berat maupun sinusitis kronis. Jumlah eosinofil darah dapat berkurang akibat infeksi dan pemberian kortikosteroid secara sistemik.<sup>8</sup>

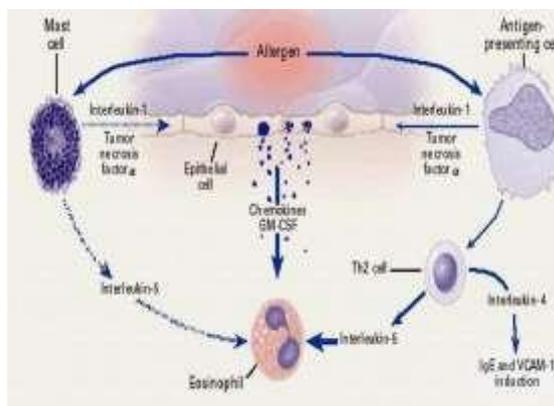
Eosinofil memiliki diameter kira-kira 8  $\mu$ m dengan inti sel biasanya berupa bilobus, kadang dapat ditemui tiga atau lebih lobus. Eosinofil ditandai oleh granula kristaloid besar yang dikenal sebagai granula spesifik atau sekunder, berwarna merah terang setelah pewarnaan dengan zat pewarna asam seperti eosin pada mikroskop cahaya. Pembentukan eosinofil terjadi di sum-sum tulang yang merupakan tempat terjadinya hemato-poiesis. Pematangan granulosit ditandai dengan sintesis protein oleh retikulum endoplasma kasar dan kompleks Golgi dalam dua tahap. Tahap pertama, protein yang dihasilkan akan dikemas dalam granula azurofilik. Pada tahap kedua, protein yang dihasilkan dikemas dalam granula spesifik yang digunakan untuk berbagai aktivitas. Diferensiasi eosinofil terjadi akibat pengaruh dari *T-cell derived eosinophilopoietic cytokines* dan *growth factor* yaitu interleukin-5 (IL-5), interleukin-3 (IL-3), dan *Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF). IL-3 dan GM-CSF memiliki peran dalam hematopoiesis turunan sel darah yang lain, sedangkan IL-5

bersifat lebih spesifik terhadap perkembangan dari eosinofil.<sup>9</sup>

Eosinofil memiliki fungsi yang dijalankan dalam peran yang berbeda, yaitu dalam peran efektor dan peran kolaboratif. Eosinofil memiliki kemampuan melakukan fagositosis dan eliminasi bakteri dan mikroorganisme lainnya. Eosinofil menghasilkan dua mediator lipid yang terlibat dalam penyakit alergi (termasuk asma) yaitu leukotrien C<sub>4</sub> dan *Platelet-Activating Factor* (PAF). Mediator tersebut menyebabkan kontraksi otot polos saluran napas, meningkatkan produksi mukus, meningkatkan permeabilitas vaskular, dan membantu infiltrasi eosinofil dan neutrofil. Eosinofil diyakini memiliki kemampuan untuk bekerja sama dengan limfosit dan sel imun serta mesenkimial lain yang berperan dalam kesehatan dan penyakit, seperti kemampuan berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC). Hipersensitivitas tipe 1 menjadi dasar dalam patogenesis asma ekstrinsik. Sensitisasi sel T *naïve* mengawali patogenesis asma ekstrinsik. Alergen yang masuk ke dalam tubuh akan diolah oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) yaitu sel dendritik dan makrofag, kemudian dipresentasikan kepada sel T *naïve* (Th0). Selanjutnya sel T *naïve* akan berkembang menjadi Th 1 atau Th2 tergantung dari sifat antigen, karakteristik APC, dan konsentrasi sitokin lokal. Sumber sitokin yang mempengaruhi diferensiasi sel T *naïve* adalah APC (khususnya sel dendritik), sel epitel dan otot saluran napas, sel T, eosinofil, sel *mast*, makrofag, *fibroblast*.<sup>11</sup>

Stimulasi antigen yang berasal dari alergen dan antigen ekstraselular menyebabkan terbentuknya IL-4 dengan konsentrasi tinggi sehingga sel T *naïve* berdiferensiasi menjadi sel Th2. Interleukin 4 berperan menghambat terbentuknya sel Th1. Sel Th2 akan menyekresikan sitokin seperti Interleukin 4, 5, dan 13 (IL-4, IL-5, IL-13). Interleukin 4 dan 13 menyebabkan sel B berdiferensiasi menjadi sel Plasma yang memproduksi IgE. Interleukin 5 menyebabkan terjadinya eosinofilopoiesis dan aktivasi eosinofil. Antibodi IgE akan berikatan dengan reseptor Fc pada sel mast dan basofil. Apabila terjadi paparan ulang dengan alergen, maka alergen tersebut akan berikatan dengan 2 molekul IgE pada permukaan sel membentuk jembatan yang disebut dengan *crosslinking*. Segera setelah sinyal awal akibat *crosslinking*, terjadi

serangkaian reaksi biokimia intraseluler secara berurutan menyerupai kaskade, dimulai dengan aktivasi enzim metiltransferase dan serine esterase, diikuti perombakan fosfatidilinositol menjadi inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>), pembentukan diasilgliserol dan peningkatan ion Ca<sup>++</sup> intrasitoplasmik. Reaksi kimia ini menyebabkan terbentuknya zat yang memudahkan fusi membran granula sehingga terjadi degranulasi.<sup>11</sup>



Gambar 1. Setelah paparan alergen pada subjek yang disensitisasi. Pada salah satu jalur, paparan alergen mengakibatkan cross-linking dari reseptor IgE sel mast dan basofil dan segera melepaskan mediator inflamasi (histamin, prostaglandin, dan leukotrienes). Sel mast kemudian hasilkan sitokin proinflamasi (misalnya, interleukin-1 dan tumor nekrosis faktor alfa) induksi sel epitel pernapasan untuk memproduksi eosinophil-directed sitokin (misalnya, granulocyte-makrofag colonystimulating faktor (GM-CSF) dan chemokines. Pada jalur lain, alergen awalnya dikenali oleh antigen presenting cel (APC) seperti sel dendritik dan kemudian disampaikan kepada tipe 2 limfosit T helper (sel Th2) Berbeda dengan sel mast, yang tidak perlu muncul untuk diperlukan untuk akumulasi eosinofil, sel Th2 diperlukan untuk akumulasi ini. Sel ini regulasi reaksi alergi dengan menghasilkan hematopoetin eosinofil (IL-5) sebaik IL-4, yang menginduksi IgE dan vascular-cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) (*Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilia*. Final version 2009).

Serangan asma ekstrinsik memperlihatkan dua fase: fase awal, dimulai 30 hingga 60 menit setelah inhalasi antigen yang kemudian mereda, diikuti 4-8 jam kemudian oleh fase lanjut. Pengaktifan awal sel mast terjadi di permukaan mukosa, mengakibatkan pelepasan mediator yang membuka taut-erat (*tight junction*) antar sel epitel sehingga lebih banyak antigen dapat masuk dan berikatan dengan sel mast subepitel. Sel mast juga melepaskan mediator lain seperti Leukotrien C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, dan E<sub>4</sub>, Prostaglandin D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, dan F<sub>2α</sub>, Histamin, *Platelet-activating factor*, Triptase. Reaksi awal ini diikuti oleh fase lanjut yang didominasi oleh leukosit seperti eosinofil, basofil, dan neutrofil. Eosinofil sangat penting

dalam fase lanjut. Rekrutmen eosinofil ditunjang oleh kemotaksin yang dihasilkan sel mast. Sel epitel bronkus aktif, makrofag, dan otot polos jalan napas turut menghasilkan eotaksin yang dianggap sebagai kemotaksin paling poten. Selanjutnya eosinofil juga akan melepaskan berbagai mediator seperti MBP, ECP, peroksidase eosinofil, leukotrien C<sub>4</sub>, serta *platelet-activating factor* yang mempertahankan respon inflamasi lebih lanjut.<sup>9</sup>

Beberapa penelitian tentang asma menyebutkan kandungan senyawa yang berpengaruh pada proses ini adalah Flavonoid dapat menghambat aktivasi IL-5 sehingga jumlah eosinofil dan pada tubuh akan enzim proteolitik berkurang sehingga hipertropi otot polos bronkiolus akan berkurang dan menyebabkan perbaikan gambaran histopatologi paru. Flavonoid juga dapat menghambat proliferasi sel T sehingga tidak menginduksi sel B untuk menghasilkan IgE, maka tidak terjadi degranulasi sel mast dan produksi enzim protease. Selain itu, flavonoid dapat memblokir transkripsi NF-K $\beta$  yang diinduksi oleh bakteri *Phorphyromonas gingivalis*, menghambat IL-12, dan ekspresi TNF- $\alpha$  melalui sel epitel dan sel dendritik sehingga meminimalisir sel-sel sitokin dan kemokin yang mencapai permukaan lumen melalui epitel saluran penafasan sehingga mencegah kerusakan sel epitel dan terjadinya respon inflamasi.<sup>10</sup>

Glikosida saponin dilaporkan dapat menstabilkan sel mast. Flavonoid memiliki aktivitas merelaksasi otot polos dan sebagai bronkodilator. Senyawa apigenin dan luteolin diketahui dapat menghambat pelepasan histamin basofil dan pelepasan neutrofil  $\beta$  glukuronidase dan memiliki aktivitas sebagai antialergi.<sup>11</sup>

Flavonoid memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Saponin diketahui memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dan menjaga stabilitas sel. Saponin memiliki aktivitas yaitu menghambat pembentuk metabolit siklooksigenasi yaitu prostaglandin dan tromboksan serta menghambat metabolisme dari asam arakidonat. Selain itu saponin juga memiliki mekanisme sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat histamin, bradikinin dan serotonin. Tanin memiliki aktivitas menghambat enzim siklooksigenase, menurunkan permeabilitas vascular, dan

sebagai antioksidan. Sedangkan steroids memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat pelepasan sitokom IL-1,2 dan 6, pergerakan leukosit dan penginduksian lipocortin.<sup>11</sup>

Penapisan fitokimia memperlihatkan bahwa di dalam ekstrak air dan ekstrak etanol umbi bawang dayak ditemukan adanya senyawa golongan alkaloid, tanin, fenolik, flavonoid, triterpenoid, dan steroid. Jenis senyawa fitokimia yang menonjol pada ekstrak air adalah alkaloid, fenolik dan triterpenoid, sedangkan pada ekstrak etanol adalah alkaloid, tanin, fenolik, flavonoid dan triterpenoid. Kedua jenis ekstrak menunjukkan aktivitas antioksidan, yaitu kemampuan dalam membersihkan (*scavenging*) radikal bebas DPPH dengan nilai IC<sub>50</sub> 526 ppm untuk ekstrak air dan 112 ppm untuk ekstrak etanol, serta kemampuan menghambat aktivitas enzim alfa-glukosidase dengan nilai IC<sub>50</sub> 505 ppm untuk ekstrak air dan 241 ppm untuk ekstrak etanol.<sup>12</sup>

## METODE PENELITIAN

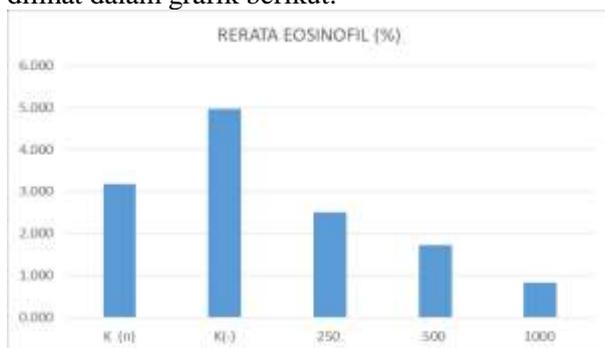
Jenis penelitian ini adalah penelitian *True eksperimental* dengan menggunakan rancangan penelitian *Post Test Only Control Group Design* (pengambilan data dilakukan sesudah diberikan perlakuan) dan dibandingkan dengan kelompok kontrol. penelitian menggunakan Tikus Jantan sebagai hewan coba dengan jumlah 30 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok, masing-masing terdiri dari 6 ekor. Kelompok 1 (K(n)) diberi placebo (CMC Na<sup>+</sup>) selama 21 hari, kelompok 2 K(-) mendapat OVA IP pada hari ke 1,7 dan 14 serta pemberian secara aerosol hari ke 21, kelompok 3 (P1) mendapat OVA kombinasi ekstrak etanol bawang dayak 250 mg/KgBB selama 21 hari, kelompok 4 (P2) mendapat OVA kombinasi ekstrak etanol bawang dayak 500mg/KgBB selama 21 hari, kelompok 5 (P3) mendapat OVA kombinasi ekstrak etanol bawang dayak 1000 mg/KgBB selama 21 hari.

Pelaksanaan pengambilan data (darah) segera setelah selesai penelitian. Sampel darah yang diambil dari vena pada pleksus retroorbital tikus dianalisis dengan alat Advia 2120i untuk melihat jumlah eosinofil.

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium farmasi Banjarbaru dari bulan September – November 2015.

## HASIL

Rerata eosinofil hewan coba dengan jumlah hewan coba 30 ekor (N=30) pada kelompok K(n), K(-), P1, P2, dan P3 dapat dilihat dalam grafik berikut.



Grafik Rerata Eosinofil hewan coba (N=30)

Pada grafik rerata eosinofil terlihat gambaran penurunan jumlah eosinofil pada kelompok perlakuan yang diberikan dosis ekstrak 250 mg/KgBB, 500mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB. Kontrol negatif lebih tinggi dari kontrol normal.

Analisis eosinofil pada hewan coba kelompok K(n), K(-), P1, P2, dan P3 disajikan dalam tabel di bawah ini.

Kelompok	Mean	SD	Sig
Negatif	4.97	2.11	0,001
Normal	3.18	1.77	
250 mg	2.50	1.23	
500 mg	1.72	1.12	
1000 mg	0.83	0.39	

Uji statistik dengan uji Kruskal Wallis pada kelima kelompok berbeda bermakna dengan nilai  $p < 0,05$ . Ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol umbi bawang dayak yang diberikan secara oral dapat mempengaruhi penurunan jumlah eosinofil.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan nilai rerata jumlah eosinofil dalam sampel darah kelompok K(n) ( $3.18 \pm 1.77$ ), K(-) ( $4.97 \pm 2.11$ ), kelompok P1 ( $2.50 \pm 1.23$ ), kelompok P2 ( $1.72 \pm 1.12$ ) dan kelompok P3 ( $0.83 \pm 0.39$ ). Uji statistik dengan uji Kruskal Wallis pada kelima kelompok berbeda bermakna dengan nilai  $p <$

$0,05$ . Ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol umbi bawang dayak yang diberikan secara oral dapat mempengaruhi penurunan

jumlah eosinofil.

Limfosit, netrofil, eosinofil, basofil dan monosit merupakan unit yang aktif pada sistem imunitas, sehingga diberi nama sel imunokompeten. Sel-sel imunokompeten tersebut dapat digunakan sebagai indikator kualitas ketahanan atau kekebalan tubuh. Indikator kekebalan tubuh yang innate akan diwakili oleh basofil, eosinofil, netrofil, dan monosit, sedangkan indikator kekebalan tubuh yang adaptive diwakili oleh limfosit.<sup>13</sup>

Beberapa penelitian tentang asma menyebutkan kandungan senyawa yang berpengaruh pada proses ini adalah Flavonoid dapat menghambat aktivasi IL- 5 sehingga jumlah eosinofil akan berkurang sehingga hipertropi otot polos bronkiolus akan berkurang dan menyebabkan perbaikan gambaran histopatologi paru. Flavonoid juga dapat menghambat proliferasi sel T sehingga tidak menginduksi sel B untuk menghasilkan IgE, maka tidak terjadi degranulasi sel mast dan produksi enzim protease. Selain itu, flavonoid dapat memblokir transkripsi NF-Kb yang diinduksi oleh bakteri *Phorphyromonas gingivali*, menghambat IL-12, dan ekspresi TNF-alfa melalui sel epitel dan sel dendritik sehingga meminimalisir sel-sel sitokin dan kemokin yang mencapai permukaan lumen melalui epitel saluran penafasan sehingga mencegah kerusakan sel epitel dan terjadinya respon inflamasi.<sup>10</sup>

Flavonoid memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Ekstrak umbi bawang dayak ekstrak menunjukkan aktivitas antioksidan, yaitu kemampuan dalam membersihkan (*scavenging*) radikal bebas DPPH dengan nilai IC50 526 ppm untuk ekstrak air dan 112 ppm untuk ekstrak etanol, serta kemampuan menghambat aktivitas enzim alfa-glukosidase dengan nilai IC50 505 ppm untuk ekstrak air dan 241 ppm untuk ekstrak etanol.<sup>12</sup>

Berdasarkan Analisis Kualitatif (Skринing Fitokimia) metabolit Sekunder yang dikandung pada Ekstrak Etanol Bawang Dayak yang digunakan dalam penelitian ini adalah Flavonoid, Fenol, Tanin, dan Terpenoid. Terdapat juga dalam jumlah sedikit yaitu kandungan senyawa Alkaloid, Diterpen dan Steroid.

Terjadi penurunan jumlah eosinofil yang bermakna pada penelitian ini dihubungkan dengan senyawa kimia yang terkandung didalam tanaman bawang dayak sehingga tanaman dari kalimantan ini dapat berpotensi memodulasi sistem imun.

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan jumlah eosinofil pada pemberian ekstrak etanol umbi bawang dayak. Hasil memperlihatkan nilai rerata jumlah eosinofil dalam sampel darah kelompok K(n) ( $3.18 \pm 1.77$ ), K(-) ( $4.97 \pm 2.11$ ),

kelompok P1 ( $2.50 \pm 1.23$ ), kelompok P2 ( $1.72 \pm 1.12$ ) dan kelompok P3 ( $0.83 \pm 0.39$ ).

## DAFTAR RUJUKAN

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for management and prevention. 2005.
2. Manurung P, Yunus F, Wiyono HW, Jusuf A, dan Murti B. Hubungan antara jumlah eosinofil sputum dengan hiperaktiviti bronchus pada asma alergi persisten sedang di RS Persahabatan. *J Respir Indo*. 2006; 26 (1): 45-58.
3. Blease K, Lukacs NW, Hogaboam CM, dan Kunkel SL. Chemokines and their role in airway hyper-reactivity. *Respir Res*. 2000; 1(1): 54-61.
4. Temann UA, Ray P, dan Flavell RA. Pulmonary overexpression of IL-9 induces Th2 cytokine expression, leading to immunopathology. *J Clin Invest*. 2002;109 (1): 29-39
5. Laouini D, Alenius H, Bryce P, Oettgen H, Tsitsikov E, dan Geha RS. IL-10 is critical for Th2 responses in a murine model of allergic dermatitis. *J Clin Invest*. 2003;112 (7): 1058-1066
6. Balgis. The Effect of Needling at Feishu (BL13) and Zusanli (ST36) Acupoints on CD4+ Lymphocyte Counts in Asthmatic Rat Model. *Jurnal Kedokteran Indonesia*. 2011. Vol. 2 no.1.
7. Muthmainah. Pengaruh Akupunktur terhadap Jumlah Eosinofil Bronkiolus Tikus Putih Model Asma. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta. 2011.
8. Sudewi NP, Kurniati N, Suyoko EMD, Munasir Z, Akib AAP. Berbagai Teknik Pemeriksaan Untuk Menegakkan Diagnosis Penyakit Alergi. *Sari Pediatri*.2009;11(3):174-8. Jakarta.
9. Manurung DNM, Nasrul E, Medison I. Gambaran Jumlah Eosinofil Darah Tepi Penderita Asma Bronkial di Bangsal Paru RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. Padang. 2013.
10. Aji YL, Aulanni'am, Wuragil DK. Therapeutic Effect of *Mimosa pudica*, Linn. Extract toward Superoxide Dismutase (SOD) Enzyme Activity and Lung Histopathology on Asthma Rats (*Rattus norvegicus*). Universitas Brawijaya. Indonesia. 2010.
11. Rizki MI, Chabib L, Nabil A, Yusuf B. Tanaman dengan Aktivitas Anti-Asma. *Jurnal Pharmascience*.2015;Vol 2, No. 1.hal: 1 – 9
12. Febrinda A.E, Yuliana N.D, Ridwan E, Wresdiyati T, Astawan M. Hyperglycemic control and diabetes complication preventive activities of Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* L. Merr.) bulbs extracts in alloxan-diabetic rat, *International Food Research Journal*. 2014; 21(4): 1405-1411
13. Roitt, Ivan M, *Imunologi*. Edisi delapan. Jakarta: Widya Medika. 2002.