

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK JAHE (*Zingiber officinale*)
TERHADAP KADAR IL-4
(Studi Eksperimental Terapi Rinitis Alergi terhadap Tikus Putih Jantan
Rattus norvegicus Galur *Sprague Dawley* yang diinduksi Tungau Debu
Rumah)**

SKRIPSI

untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh

Dida Oktadivan Putra

30101800047

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK JAHE (*Zingiber officinale*) TERHADAP
KADAR IL-4
(Studi Eksperimental Terapi Rinitis Alergi terhadap Tikus Putih Jantan *Rattus
novergicus* Galur *Sprague Dawley* yang diinduksi Tungau Debu Rumah)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Dida Oktadivan Putra

30101800047

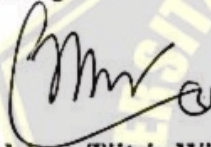
Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal : 25 Januari 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

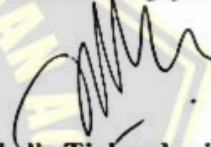
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



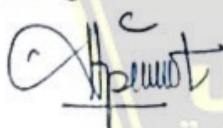
dr. Andriana Tjitria Widi Wardhani
Sarjana Sp.THT-KLM.Si. Med.

Anggota Tim Penguji I



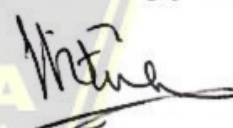
dr. Shelly Tjahyadewi Sp.THTM.Kes

Pembimbing II



Dr. Siti Thomas Zulaikhah SKMM.Kes.

Anggota Tim Penguji II



DR.Ir. Titiek Sumarawati M. Kes.

Semarang, 15 Februari 2022

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr.dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF,SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dida Oktadivan Putra

NIM : 30101800047

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK JAHE (*Zingiber officinale*)

TERHADAP KADAR IL-4

(Studi Eksperimental Terapi Rinitis Alergi terhadap Tikus Putih Jantan

***Rattus novergicus* Galur *Sprague Dawley* yang diinduksi Tungau Debu**

Rumah)

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 5 Maret 2022

Yang menyatakan,



Dida Oktadivan Putra

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillah *rabbil'alamin*, puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK JAHE (*Zingiber officinale*) TERHADAP KADAR IL-4 (Studi Eksperimental Terapi Rinitis Alergi terhadap Tikus Putih Jantan *Rattus norvegicus* Galur *Sprague Dawley* yang diinduksi Tungau Debu Rumah)** Karya tulis ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. Dr. Andriana Tjitria Widi Wardhani Sarjana Sp.THT-KLM.Si. Med., Dr. Siti Thomas Zulaikhah SKMM.Kes. selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

3. Dr. Shelly Tjahyadewi Sp.THTM.Kes, DR.Ir. Titiek Sumarawati M. Kes. selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan masukan, ilmu, arahan, dan saran serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.
4. Orang tua saya, Hadi Siswanto dan Ida Dwi Winarni serta seluruh keluarga yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
5. Kelompok skripsi, Ivan Maulana dan Elmila yang telah membantu selama proses penelitian.
6. Teman-teman semasa perkuliahan (Laytsa, Aldi, Septian, Marsya, Ghesa, Sekarayu, Alinda, Daffa, Eka, Arul) yang telah menemani dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.
7. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb.

Semarang, 15 Januari 2021

Penulis



Dida Oktadivan Putra

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Interleukin 4.....	6
2.2. Jahe (<i>Zingiber officinale</i>)	8
2.3. Rinitis Alergi	9
2.3.1. Definisi.....	9
2.3.2. Etiologi.....	10
2.3.3. Penegakan Diagnosis	10
2.3.4. Patofisiologi	11
2.4. Anatomi Hidung	15
2.5. Cetirizine	16

2.6. Hubungan Ekstrak Jahe terhadap kadar IL-4	17
2.7. Kerangka Teori.....	19
2.8. Kerangka Konsep	20
2.9. Hipotesis	20
BAB III METODE PENELITIAN.....	21
3.1. Jenis Penelitian	21
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	21
3.2.1. Variabel Penelitian	21
3.2.2. Definisi Operasional.....	21
3.3. Populasi dan sampel	22
3.3.1. Populasi penelitian	22
3.3.2. Sampel Penelitian.....	23
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	24
3.4.1. Instrumen Penelitian.....	24
3.4.2. Bahan Penelitian.....	24
3.5. Cara Penelitian.....	25
3.5.1. Pengajuan Ethical Clearence.....	25
3.5.2. Pembuatan Ekstrak Jahe.....	25
3.5.3. Pembuatan Tikus Rinitis Alergi	25
3.5.4. Dosis penelitian.....	26
3.5.5. Pengelompokan Tikus.....	27
3.5.6. Lama Perlakuan.....	27
3.6. Alur penelitian	28
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian	29
3.7.1. Tempat.....	29
3.7.2. Waktu	29
3.8. Analisis Hasil.....	29
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	30
4.1. Hasil Penelitian.....	30
4.2. Pembahasan	32

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	35
5.1. Kesimpulan.....	35
5.2. Saran.....	35
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN.....	42

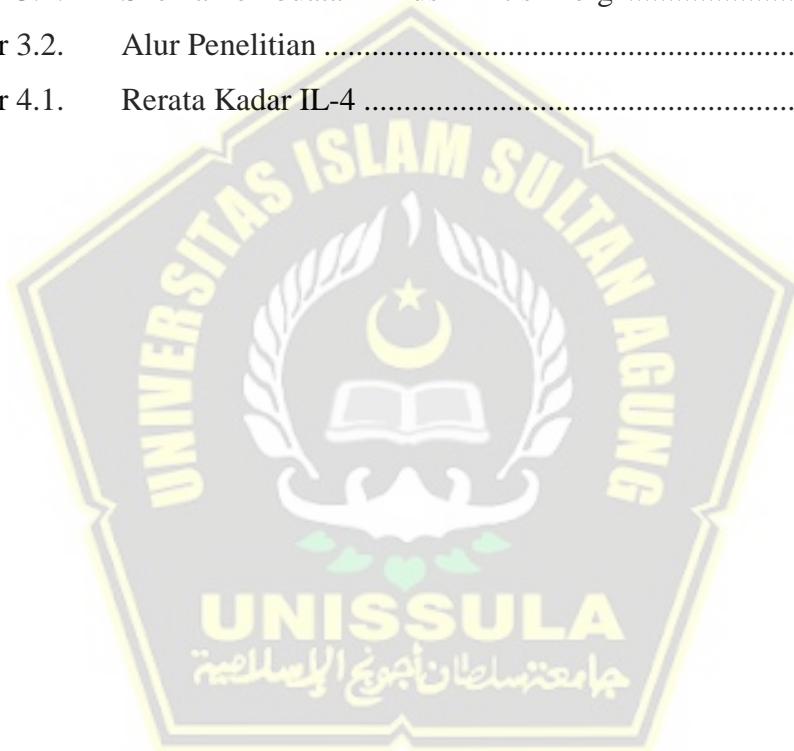


DAFTAR SINGKATAN

AAMΦs	: <i>Alternatively Activated Macrophages</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
CYP3A4	: <i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EPO	: <i>Eosinophil Peroxidase</i>
IgE	: <i>Imunoglobulin E</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-4Rα	: <i>Interleukin-4 Receptor</i>
MBP	: <i>Mayor Basic Protein</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NF- κB	: <i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
JAK	: <i>Janus kinase</i>
Th	: <i>T Helper</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
Treg	: <i>T Regulator</i>
TYK2	: <i>Tyrosine Kinase 2</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
γc	: <i>Rantai Gamma</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Persinyalan IL-4	8
Gambar 2.2.	Fase Sensitisasi.....	13
Gambar 2.3.	Fase Cepat	13
Gambar 2.4.	Fase Lambat	14
Gambar 2.5.	Anatomi Hidung.....	15
Gambar 2.6.	Kerangka Teori.....	19
Gambar 2.7.	Kerangka Konsep	20
Gambar 3.1.	Skema Pembuatan Tikus Rinitis Alergi	26
Gambar 3.2.	Alur Penelitian	28
Gambar 4.1.	Rerata Kadar IL-4	30



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1.	Hasil Analisis Normalitas, Homogenitas dan Uji <i>One Way Anova</i> .	31
Tabel 4.2.	Hasil Analisis Uji <i>Post Hoc</i> LSD.....	31



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil kadar IL-4 pada tiap ekor tikus.....	42
Lampiran 2.	Hasil Analisis Deskriptif Kadar IL-4.....	43
Lampiran 3.	Hasil Analisis Normalitas, Homogenitas, dan Uji <i>One Way</i> <i>Anova</i> kadar IL-4.....	45
Lampiran 4.	Hasil Analisis Perbedaan Rerata kadar IL-4.....	46
Lampiran 5.	<i>Ethical Clearance</i>	47
Lampiran 6.	Surat Izin Penelitian.....	48
Lampiran 7.	Dokumentasi Penelitian.....	49
Lampiran 8.	Surat Keterangan Pelaksanaan Ujian Hasil Penelitian Skripsi	52



INTISARI

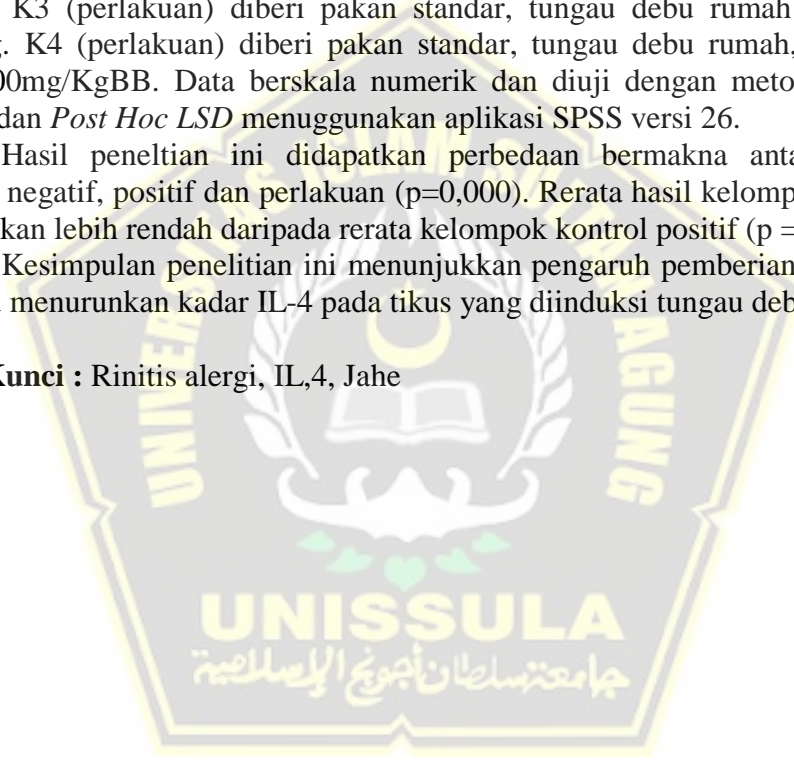
Rinitis alergi merupakan reaksi inflamasi yang di inisiasi oleh Imunoglobulin E dan menyerang pada daerah mukosa hidung. Gejala yang khas pada rinitis alergi seperti rinorea, hidung tersumbat, gatal, dan juga bersin. Jahe secara empiris mampu digunakan sebagai obat antiinflamasi. Sejauh ini penelitian pengaruh ekstrak jahe terhadap kadar IL-4 masih jarang ditemukan. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak jahe sebagai terapi rinitis alergi terhadap kadar IL-4.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen yang menggunakan rancangan penelitian *post-test only group*. Pada penelitian ini menggunakan 24 tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok. K1 (kontrol negatif) hanya diberi diet pakan standar dan K2 (kontrol positif) diberi pakan standar serta tungau debu rumah. K3 (perlakuan) diberi pakan standar, tungau debu rumah dan cetirize 0,18mg. K4 (perlakuan) diberi pakan standar, tungau debu rumah, dan ekstrak jahe 500mg/KgBB. Data berskala numerik dan diuji dengan metode *One Way Anova* dan *Post Hoc LSD* menggunakan aplikasi SPSS versi 26.

Hasil penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok kontrol negatif, positif dan perlakuan ($p=0,000$). Rerata hasil kelompok perlakuan didapatkan lebih rendah daripada rerata kelompok kontrol positif ($p = 0,000$)

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan pengaruh pemberian ekstrak jahe mampu menurunkan kadar IL-4 pada tikus yang diinduksi tungau debu rumah

Kata Kunci : Rinitis alergi, IL,4, Jahe



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Rinitis alergi merupakan reaksi inflamasi yang diinisiasi oleh Immunoglobulin E dan menyerang pada daerah mukosa hidung. Gejala yang khas pada rinitis alergi seperti rinorea, hidung tersumbat, gatal, dan juga bersin (Brožek *et al.*, 2017). Alergen yang menginisiasi kejadian rinitis alergi mudah ditemukan pada kehidupan sehari-hari seperti serangga atau tungau, debu hingga bulu dari hewan peliharaan (Chong dan Chew, 2018). Terapi yang dapat diberikan seperti antihistamin atau kortikosteroid (Tanaka dan Amaliah, 2020). Penggunaan antihistamin memiliki efek samping yang akan mengganggu dalam aktivitas sehari-hari. Efek samping yang sering ditimbulkan oleh generasi pertama adalah sedasi. Efek sedasi juga dapat dijumpai pada antihistamin generasi kedua seperti cetirizine jika dosis berlebihan. Antihistamin dilaporkan memiliki *adverse effect* seperti ruam, insomnia dan kelelahan. Penggunaan dosis berlebihan pada antihistamin generasi kedua dapat menyebabkan takikardi hingga gangguan pencernaan (Randall dan Hawkins, 2018). Sefalgia, faringitis, nyeri perut dan somnolen merupakan efek samping cetirizine yang sering dilaporkan pada anak usia 6-11 tahun (Widyastuti *et al.*, 2020). Kortikosteroid intranasal juga memiliki efek samping lokal seperti hidung kering, epistaksis dan sensasi panas atau terbakar pada hidung (Redi Aryanta, 2019). Kortikosteroid intranasal berdasarkan penelitian yang ada memiliki efek samping terapi yang lebih

berat dibanding antihistamin oral (Juel-Berg *et al.*, 2017). Pembuatan tikus rinitis sudah pernah dilakukan tetapi menggunakan jenis mencit yang berbeda (Lee *et al.*, 2020). Penelitian ini menggunakan tikus jenis *Sprague Dawley* yang dianggap memiliki tempramen yang lebih baik dibanding tikus jenis lain sehingga diharapkan mampu memberikan hasil yang maksimal (Stevani, 2016). Penelitian tentang pengaruh ekstrak jahe terhadap kadar IL-4 pada penyakit saluran nafas di Indonesia masih jarang ditemukan.

Jumlah kasus kejadian rinitis alergi diperkirakan mencapai 500 juta atau sekitar 10 – 30% dari penduduk dunia (Seidman *et al.*, 2015). Berdasarkan survey yang dilakukan *World Health Organization*, cukup banyak penderita rinitis alergi yang ada di dunia. Sebanyak 400 juta jiwa yang menderita penyakit hipersensitivitas ini dan jumlah insiden penyakit tersebut diprediksi akan meningkat tiap tahunnya (Abong *et al.*, 2012). Menurut *World Allergy Report* jumlah penderita rinitis alergi di Negara Asia Pasifik sebesar 5 - 45% di penduduk yang berpenghasilan rendah hingga menengah (An *et al.*, 2015). Prevelensi kejadian rinitis alergi di Indonesia yaitu berkisaran sekitar 1,5%-12,4% (Rafi, Adnan dan Masdar, 2013). Angka kejadian rinitis alergi di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung mencapai angka sekitar 66,4% dengan 45,1% diantaranya adalah usia 10-29 tahun (Fauzi, Sudiro and Lestari, 2015). Daerah lain seperti Semarang pada anak berusia 6-7 tahun didapatkan angka kejadian rinitis sebesar 17,3% dan pada anak usia 16- 19 tahun sebesar 30% (Dewi *et al.*, 2020).

Banyak sitokin yang berperan dalam kejadian rinitis alergi salah satunya adalah IL-4. Sitokin tersebut dikeluarkan oleh sel Th0,Th2 dan sel mast (Mandhane, Shah dan Thennati, 2011). Sitokin IL-4 yang merangsang keluarnya IgE akan menyebabkan ikatan terhadap sel lain seperti sel mast maupun basofil, sehingga akan masuk pada reaksi hipersensitivitas tipe 1 (Sarumpaet, Juffrie dan Astuti, 2019). Jahe secara empiris mampu digunakan sebagai obat yang memiliki manfaat dalam meningkatkan daya tahan tubuh sehingga mampu untuk mengatasi penyakit seperti radang maupun alergi. Aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan antikarsinogenik didapatkan dari gingerol yang merupakan kandungan dari jahe. Terdapat juga senyawa kimia aktif golongan flavonoid, fenol, dan minyak atsiri (Handrianto, 2016). Kandungan yang dihasilkan oleh jahe sangat efektif untuk menyembuhkan penyakit seperti osteoarthritis dan mampu juga digunakan sebagai penurun gula darah (Redi Aryanta, 2019). Aktivitas antioksidan yang kuat pada jahe telah dikenal mampu menghambat oksidan dari berbagai produk radikal bebas (Kholilah M dan Bayu I, 2019). Efek samping negatif yang ditimbulkan sangat kecil jika dibanding obat-obatan modern karena menggunakan bahan dari alam (Hendra, Sumarno dan Dewi, 2014).

Berdasarkan masalah yang telah dijelaskan maka akan dilakukan penelitian terkait pengaruh pemberian ekstrak jahe terhadap kejadian rinitis alergi pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi tungau debu rumah

1.2. Perumusan Masalah

Apakah terdapat Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale*) Sebagai Terapi Rinitis Alergi Terhadap Kadar IL-4?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk Mengetahui Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale*) Sebagai Terapi Rinitis Alergi Terhadap Kadar Interleukin 4.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar IL-4 pada tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang mendapat diet pakan standard.

1.3.2.2. Mengetahui rerata kadar IL-4 pada tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang mendapat diet pakan standar dan diinduksi oleh tungau debu rumah.

1.3.2.3. Mengetahui rerata kadar IL-4 pada tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang mendapat diet pakan standar, diinduksi tungau debu rumah, diberikan cetirizine 0,18 mg.

1.3.2.4. Mengetahui rerata kadar IL-4 pada tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang mendapat diet pakan standar, diinduksi tungau debu rumah, dan diberikan ekstrak jahe dengan dosis 500 mg/KgBB.

1.3.2.5. Mengetahui perbedaan rerata kadar IL-4 pada setiap perlakuan pada peneitian.

1.4. Manfaat penelitian

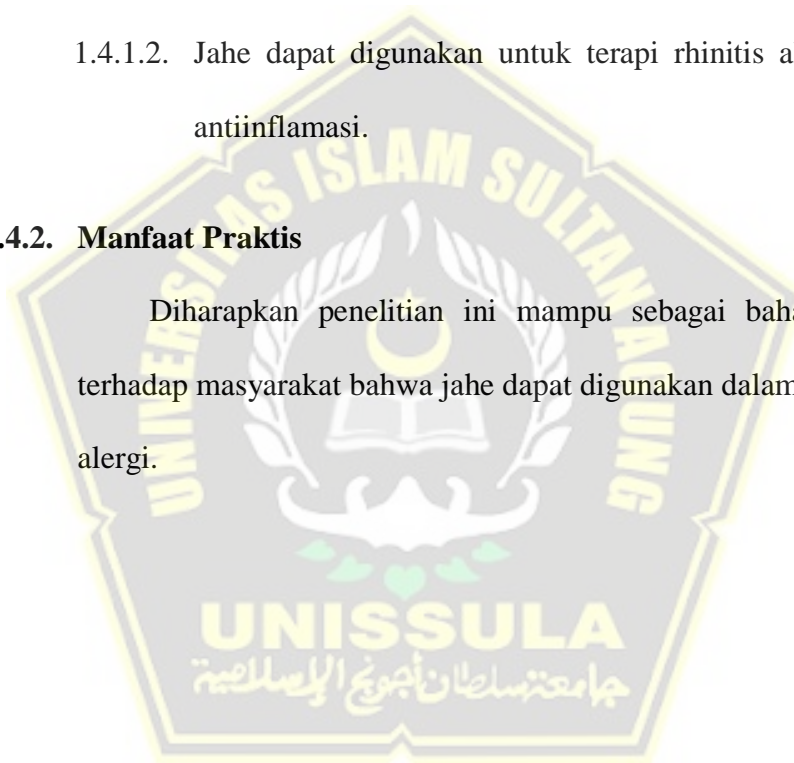
1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Data yang dihasilkan dari penelitian ini diharapkan dapat membantu tenaga kesehatan digunakan dalam mengatasi rinitis alergi.

1.4.1.2. Jahe dapat digunakan untuk terapi rhinitis alergi sebagai antiinflamasi.

1.4.2. Manfaat Praktis

Diharapkan penelitian ini mampu sebagai bahan informasi terhadap masyarakat bahwa jahe dapat digunakan dalam terapi rinitis alergi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

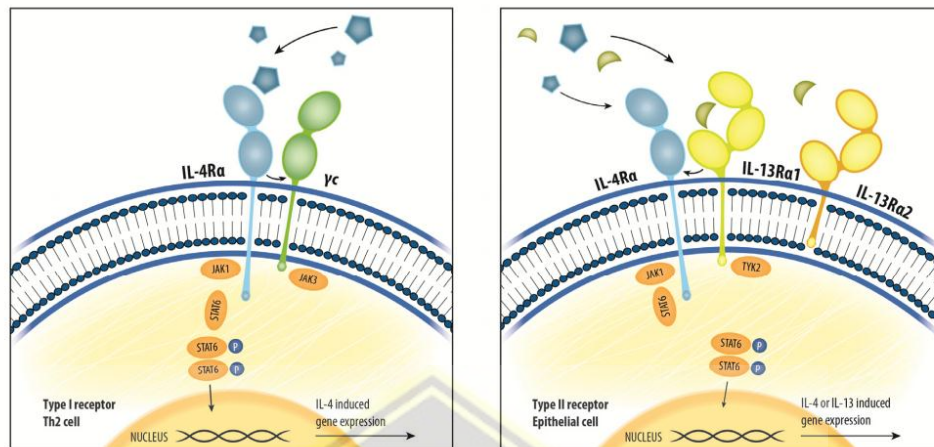
2.1. Interleukin 4

IL 4 yang merupakan sitokin yang dikeluarkan oleh sel Th0,Th2 dan sel mast (Mandhane, Shah dan Thennati, 2011). IL-4 akan memberikan sinyal melalui reseptor sitokin dan akan menginisiasi timbulnya imunitas tipe 2 kanonik yang ditandai dengan eosinofil hingga perubahan epitel. Respon ini akan bersifat protektif terhadap infeksi cacing tapi akan berbahaya dan bersifat merusak jika terjadi aktivasi berlebihan seperti pada hipersensitivitas (Redpath, Heieis dan Perona-Wright, 2015). IL-4 secara fungsional memiliki fungsi untuk mengatur pertumbuhan sel, apoptosis dan sebagai ekspresi gen dibeberapa jenis sel (Luzina *et al.*, 2012). Peran IL-4 pada reaksi alergi yaitu sebagai proliferasai sel dari th0 menjadi th2 dan juga merangsang dalam pertumbuhan sel dari sel B menjadi sel B plasma yang kemudian akan dapat memproduksi dari IgE. IgE yang telah terproduksi akan segera diikat oleh sel mast dan basofil. Interleukin 4 ini juga akan berperan dalam penarikan eosinofil ke jaringan sehingga eosinofil menjadi aktif. Aktifnya eosinofil akan mengakibatkan terjadinya pelepasan mediator kimia seperti *Mayor Basic protein* (MBP) dan *Eosinophil Peroxidase* (EPO). Dampak dari pelepasan mediator tersebut akan menimbulkan tanda dan gejala khas dari rinitis alergi (Purwaningsih, Pawarti dan Surarso, 2018).

Jalur persinyalan IL-4 akan diikat melalui rantai alfa reseptor IL-4 (IL-4R α). IL-4R α selanjutnya akan digabungkan dengan rantai gamma (γ c) yang

berfungsi untuk menghasilkan kompleks pensinyalan tipe-1 yang terletak salah satunya di sel hematopoetik seperti monosit dan limfosit (Gandhi, Pirozzi and Graham, 2017). Kompleks pensinyalan tipe-1 sangat penting untuk perubahan Th2 dari sel T dan digunakan untuk perkembangan makrofag yang diaktifkan secara alternatif (AAMΦs). Komplek tipe 2 banyak berada pada sel non-hematopietin misalnya kelenjar keringat hingga otot polos yang fungsinya yaitu untuk produksi lendir saluran pernapasan pada reaksi hipersensitivitas (Gour dan Wills-Karp, 2015). Aktivasi sinyal kompleks tipe-1 akan memfosforilasi dan membentuk STAT6 melalui bantuan JAK 1 dan JAK 3 dan akan di translokasikan ke nucleus. STAT6 akan memperkenalkan transkripsi *GATA binding protein 3* (penginduksi sel Th2), MHC II (sel myeloid dan B) dan menginduksi pengalihan kelas IgE dalam sel B. JAK 1 juga akan mengaktifkan substrat reseptor insulin 2 (Paul, 2015), dan dapat meningkatkan pertumbuhan melalui jalur persinyalan intraseluler. Reseptor tipe-2 juga memberi sinyal melalui kinase keluarga JAK (JAK1 dan Tyk2), tetapi tidak diekspresikan oleh sel T dan sebagai gantinya digunakan oleh sel non-hematopietik seperti sel endotel dan fibroblas untuk merespons IL-4. Sebagian besar pesan reseptor tipe-2 disampaikan oleh STAT6, yang difosforilasi dan ditranslokasi ke nukleus pada pengikatan ligan. Reseptor tipe 2 juga berfungsi sebagai reseptor untuk IL-13, sebuah sitokin dengan kesamaan dengan IL-4, dan yang pertama berikatan dengan IL-13R α 1 dan kemudian

digabungkan dengan IL-4R α untuk menghasilkan kaskade pensinyalan yang sudah dikenal. (Gadani *et al.*, 2013)



Gambar 2.1. Persinyalan IL-4
Sumber : (Gandhi, Pirozzi and Graham, 2017)

2.2. Jahe (*Zingiber officinale*)

Jahe (*Zingiber officinale*) merupakan tanaman multifungsi yang dapat digunakan untuk bahan makanan maupun untuk pengobatan (Handrianto, 2016). Tanaman mudah ditemukan terutama di daerah Pulau Jawa. Aktivitas farmakologis jahe telah menjadikan tanaman ini sebagai pengobatan alternatif tradisional berbagai penyakit seperti gangguan pencernaan, gangguan pernapasan hingga penyakit akibat inflamasi (Khan *et al.*, 2015). Lebih dari sekitar 100 kandungan senyawa yang berada pada tanaman jahe ini. Senyawa golongan utama pada jahe yaitu gingerol, gingeren serta juga terdapat vitamin hingga mineral. Senyawa lain yaitu seperti quercetin, shagoal dan paradol juga terdapat pada tanaman jahe (Sadikim, Sandhika dan Saputro, 2018). Jahe dilaporkan memiliki bioaktivitas yang kaitannya dengan antiinflamasi dan antioksidan. Jahe juga memiliki peran sebagai

antikanker, antiemetik, dan juga dapat digunakan dalam meningkatkan stamina manusia dalam bekerja.

Aktivitas farmakologis dari kandungan tanaman jahe sangat menguntungkan bagi manusia. Jahe sebagai antiinflamasi dapat menghambat dari jalur siklooksigenase yang timbul akibat dari peradangan. Kurkumin juga terdapat pada jahe dan memiliki efek inflamasi. Kurkumin bekerja dengan cara menghambat siklooksigenase, lipooksigenase dan aktifitas NF- κ B (Kumar *et al.*, 2013). Jahe dengan dosis 100-200 mg/Kgbb yang digunakan sebagai *treatment* pada tikus yang diinduksi karagenan mampu menurunkan kadar sitokin seperti TNF α , IL-1 α hingga aktifitas MPO (Ezzat *et al.*, 2018). Penelitian lain membuktikan bahwa ekstrak jahe dengan dosis 500mg/Kgbb mampu menghambat meningkatnya kadar IL-4 (Khan *et al.*, 2015). Gingerol pada jahe memiliki efek sebagai antioksidan yang mampu menghambat radikal bebas dan dapat mengurangi produksi oksida nitrat. Gingerol juga terbukti mampu sebagai pelindung sel sel dari tekanan oksidatif yang ditimbulkan dari aktifitas inflamasi. Jahe juga memiliki minyak jahe yang berperan dalam proteksi dari kerusakan sel yang diakibatkan oleh Hidrogen Piroksida (Kholilah dan Bayu, 2019)

2.3. Rinitis Alergi

2.3.1. Definisi

Rinitis alergi merupakan suatu peradangan atau inflamasi yang diakibatkan oleh suatu reaksi hipersensitivitas oleh paparan alergen. Reaksi tersebut diinisiasi oleh IgE ini menyerang pada daerah

mukosa hidung, sehingga gejalanya khas pada daerah hidung (Brožek *et al.*, 2017). Penyakit hipersensitivitas ini memiliki prevelensi tinggi diseluruh dunia dengan angka yang akan semakin meningkat setiap tahun (Huriyati, Budiman dan Octiza, 2014).

Gejala yang ditimbulkan pada rinitis alergi sangat bervariasi seperti Hidung tersumbat, keluar lendir atau mukus hingga rasa gatal pada hidung (Chong dan Chew, 2018). Gejala rinitis juga dapat dibagi menjadi 2 yaitu ringan dan sedang-berat. Gejala ringan jika pada penderita tidak didapatkan gangguan aktivitas sehari hari seperti olahraga, bekerja dan belajar. Gejala rinitis yang sedang-berat biasanya ditemukan gangguan aktivitas lebih dari satu (Nisa, 2017).

2.3.2. Etiologi

Kejadian rinitis alergi dipicu akibat kontak dari bahan alergen. Bahan alergen tersebut cukup mudah ditemukan pada lingkungan tempat tinggal manusia. Contoh alergen yang mudah ditemui di sekitar rumah seperti tungau debu, sebuk bunga atau bulu dari hewan peliharaan (Dewi *et al.*, 2020). Terdapat juga faktor non spesifik yang mencetuskan terjadinya rinitis alergi seperti asap rokok, bau, cuaca dan kelembapan (Nisa, 2017)

2.3.3. Penegakan Diagnosis

Penegakan diagnosis dapat diperoleh melalui beberapa tahap. Tahap pertama, dokter akan melakukan anamnesis untuk mencari

gejala dan penyebab pada penderita. Penderita juga akan diberi pertanyaan mengenai kemungkinan memiliki penyakit yang sama sebelumnya. Orang yang menderita asma terdapat kemungkinan menderita rinitis sekitar 80% (Putra and Pradipta, 2017). Pemeriksaan fisik juga akan dilakukan pemeriksa untuk mencari adanya sumbatan pada saluran pernapasan (Cohen, Mercandetti dan Brazzo, 2015). Pemeriksian rinoskopi atau endoskopi akan menilai apakah terdapat konka edem, mukosa hidung dan secret hidung. Untuk pemeriksaan penunjang dapat digunakan *skin prick test* untuk menilai IgE secara in vivo atau menggunakan *Radio Allergo Sorbent Test* untuk menilai IgE secara invitro. Pemeriksaan eosinofil juga dapat dilakukan jika perlu (Putra and Pradipta, 2017).

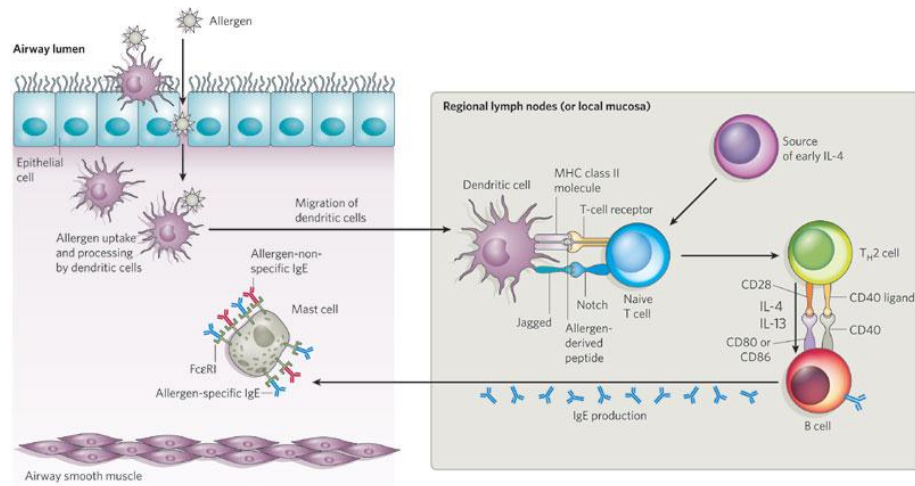
2.3.4. Patofisiologi

Perjalanan penyakit rinitis alergi terdapat 3 tahap yaitu, fase sensitisasi, fase cepat dan fase lambat (pada inflamasi kronik). Fase sensitisasi dimulai ketika alergen masuk dan bersarang pada daerah mukosa hidung, selanjutnya fragmen antigen yang menginfeksi mukosa hidung akan diproses oleh *Antigen Presenting Cell* (APC). Antigen yang masuk tersebut akan berikatan dengan MHC II dan dipresentasikan menuju permukaan makrofag. APC akan melepaskan sitokin yaitu IL-1 yang akan merangsang sel Th0 untuk berdeferensiasi menjadi sel Th2. Sel Th2 juga melepaskan sitokin seperti IL-4 dan IL-13. Kedua sitokin tersebut kemudian akan

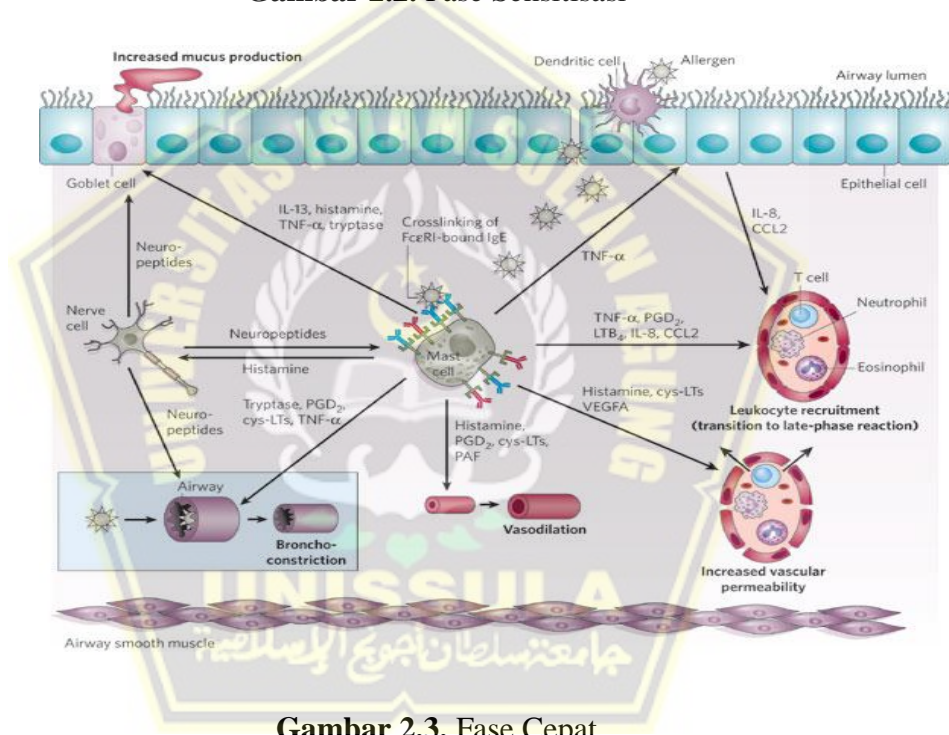
menstimulasi sel Th2 serta akan menginduksi sel B menjadi sel B plasma yang selanjutnya akan memproduksi IgE. Ig E selanjutnya akan di ikat oleh sel mast dan basofil (Sin and Togias, 2011).

Reaksi fase cepat dapat terjadi dalam waktu kurang dari 60 menit pada orang yang telah terpapar alergen yang sama. Alergen yang terikat pada permukaan sel mast dan basofil akan mengaktifkan sel tersebut dan menghasilkan mediator kimia seperti histamin, prostaglandin dan leukotrin. Fase cepat ini memegang peranan penting yang menyebabkan gejala rinitis alergi. (Purwaningsih, Pawarti and Surarso, 2018)

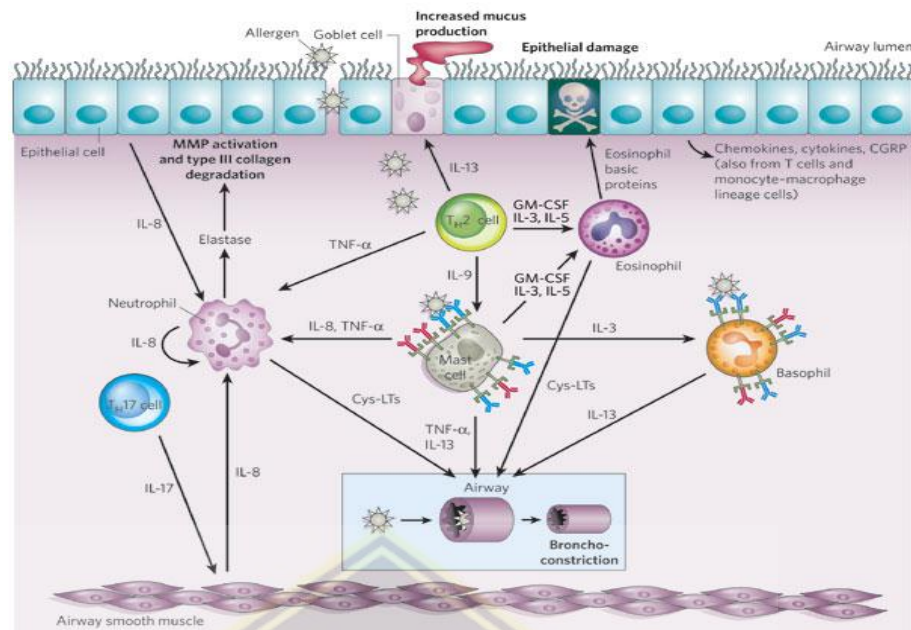
Fase lambat terjadi lebih lama yaitu sekitar 4-6 jam setelah terpapar oleh alergen. Fase lambat ditandai dengan hidung buntu dan sekresi mucus yang berlebihan. Reaksi fase lambat ini diakibatkan oleh aktivitas sitokin yang menetap selama 24 jam-48 jam. Faktor kemotaktik merupakan faktor peradangan yang di oleh sel mast dan basofil. Faktor tersebut dapat menyebabkan penarikan sel seperti eosinofil, neutrofil dan makrofag menuju mukosa hidung. Mekanisme infiltrasi eosinofil ke mukosa dapat juga dipengaruhi oleh IL-3, IL-4, dan IL-5. Sitokin-sitokin yang dikeluarkan akibat proses inflamasi cukup banyak dan memiliki fungsi masing-masing (Sarumpaet, Juffrie dan Astuti, 2019).



Gambar 2.2. Fase Sensitisasi



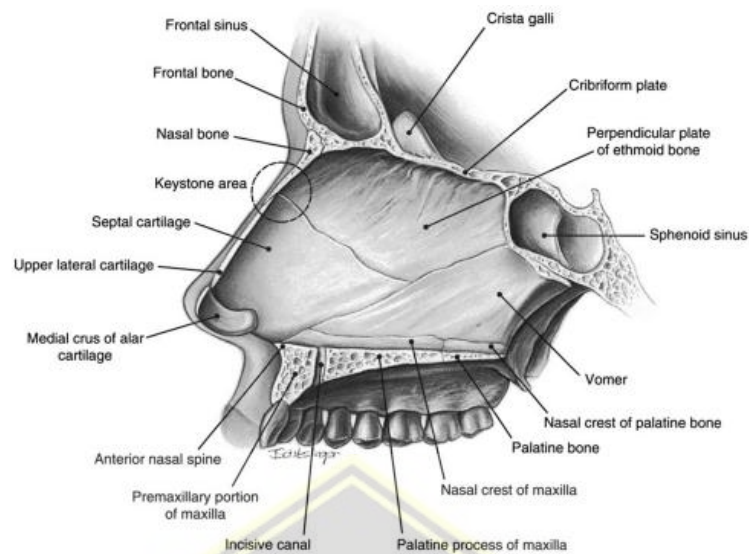
Gambar 2.3. Fase Cepat



Gambar 2.4. Fase Lambat

Teori baru mengatakan bahwa pada reaksi hipersensitivitas terdapat aktivasi dari T regulator. Treg akan memproduksi IL-10 dan TGF- β (*Transforming Growth Factor β*). IL-10 memiliki fungsi untuk menghambat sitokin yang diproduksi oleh Th2, dan menekan respon Th2 terhadap paparan alergen serta mengatur produksi dari Th1 (Sudiro *et al.*, 2017).

2.4. Anatomi Hidung



Gambar 2.5. Anatomi Hidung

Sumber : (Patel, 2017)

Hidung bagian luar memiliki bentuk seperti piramid dan disusun oleh beberapa kerangka tulang yang telah dilapisi oleh kulit, jaringan ikat serta beberapa otot yang memiliki fungsi untuk mengembangkan atau menyempitkan lubang hidung (Koppe, Giotakis dan Heppt, 2012)

Rongga hidung memiliki bentuk seperti terowongan yang memiliki septum nasi sebagai pemisah antara rongga hidung kanan dan kiri. Lubang masuk pada *cavum nasi* bagian anterior disebut nares anterior sedangkan pada bagian belakang dapat disebut nares posterior atau koana. Bagian belakang dari nares anterior disebut vestibulum. Dinding lateral hidung terdapat bangunan yang disebut konka dan terdapat meatus yang merupakan rongga sempit di dinding lateral hidung. Dinding inferior hidung dibentuk oleh 2 tulang yaitu os maksila dan os palatum. Dinding superior hidung dibentuk oleh bangunan yang memisahkan antara rongga hidung dan rongga

tengkoran yang disebut lamina kribiformis. Rongga hidung diperdarahi oleh arteri seperti arteri oftalmikus, arteri etmoid anterior dan vena yang berdampingan dengan arterinya. Persarafan pada hidung bersifat sensoris yang diberi persarafan oleh nervus olfaktorius (Patel, 2017).

2.5. Cetirizine

Cetirizine merupakan obat generasi kedua dari golongan antihistamin H₁. Obat tersebut bekerja dengan cara mengikat secara *reversible* reseptor histamin sehingga mampu mempertahankan dalam bentuk inaktif. Efek sedasi yang ditimbulkan pada antihistamin generasi kedua lebih sedikit jika di banding antihistamin generasi pertama. Obat tersebut juga memiliki durasi kerja yang lebih panjang karena terdisosiasi secara perlahan. Cetirizine mampu mengurangi sitokin proinflamasi, mediator sel mast hingga kemotaksis sel eosinofil (Widyastuti *et al.*, 2020).

Cetirizine memiliki mekanisme kerja obat pada kontraksi otot polos yang biasa terjadi akibat reaksi alergi. Obat tersebut akan menghambat efek histamin yang timbul pada reaksi alergi sehingga memiliki efek vasodilator dengan cara mengaktifkan reseptor H₁. Antihistamin ini juga mampu untuk menurunkan permeabilitas kapiler, eritema, dan edem. Cetirizine tidak melewati sawar otak karena obat ini merupakan substrat *P-glycoprotein* sehingga memiliki efek sedasi sedikit. Obat ini diindikasikan untuk mengatasi reaksi alergi dengan dosis sekitar 5-10 mg/hari (Thompson Coon, 2011).

Cetirizine yang dikonsumsi secara per oral akan diabsorpsi dengan cepat. Sekitar satu jam obat ini akan mencapai konsentrasi puncak dan memiliki masa kerja obat 12-14 jam. Cetirizine akan dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 pada hati. Distribusi cetirizine berada dalam plasma darah yang terikat oleh protein. Ekskresi cetirizine sebagian besar akan dibuang melalui urin sekitar 70% dan 10% melalui feses (Church and Church, 2011).

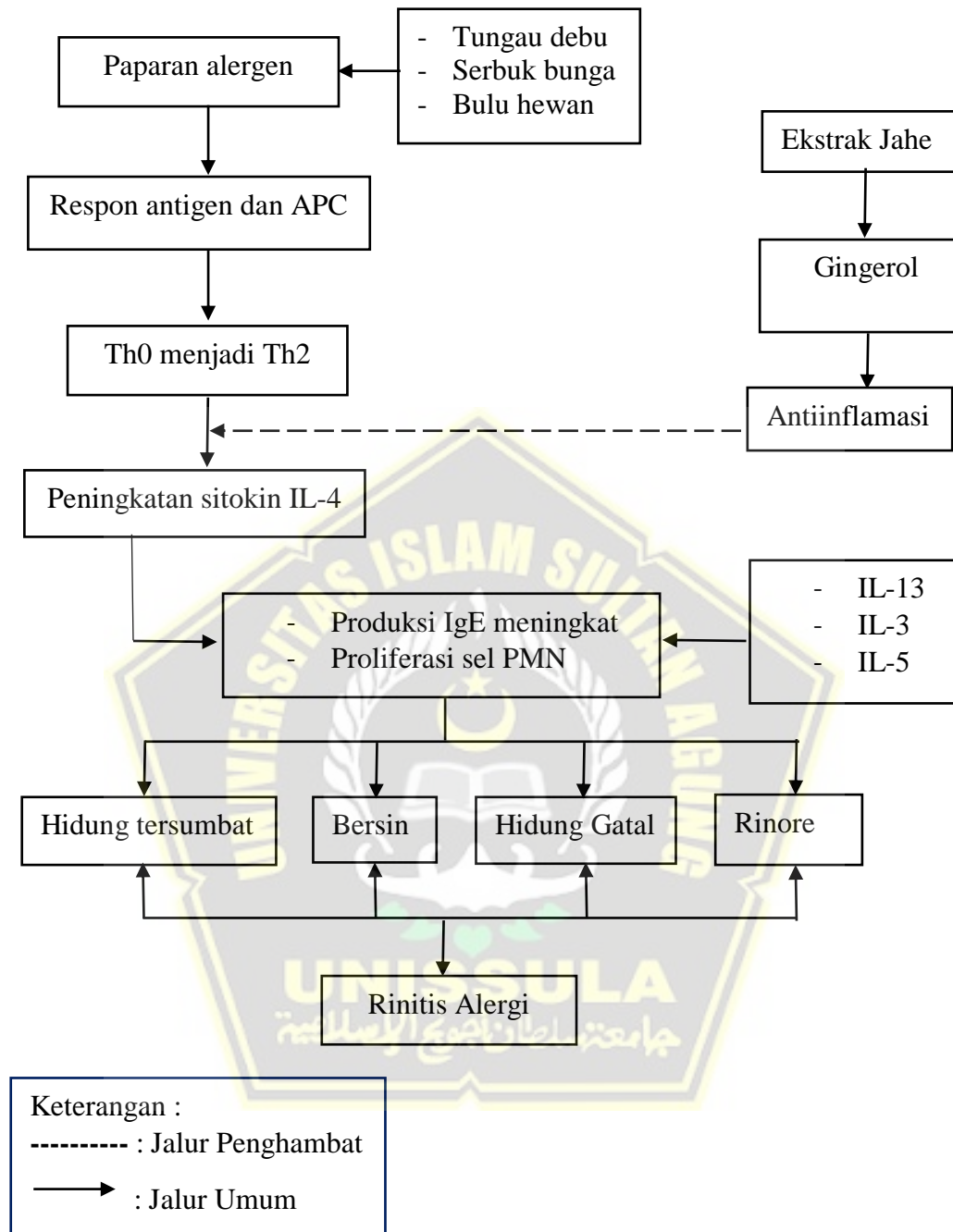
2.6. Hubungan Ekstrak Jahe terhadap kadar IL-4

Zingiber officinale atau sering disebut jahe merupakan tanaman yang tersebar di seluruh daerah tropis maupun sub tropis. Jahe tersebar di negara seperti Myanmar, China, India dan termasuk Indonesia. Jahe memiliki 2 kandungan utama yaitu *volatile* dan *non volatile*. Komponen *volatile* pada kandungan jahe adalah oleoresin yang memiliki tanggung jawab terhadap aroma pada jahe. Komponen *non volatile* terdiri dari gingerol yang banyak digunakan sebagai obat. Efek farmakologis pada jahe dapat digunakan sebagai antiinflamasi, antipiretik dan antioksidan. Jahe juga kandungan seperti vitamin, mineral dan karbohidrat (Bermawie dan Purwiyanti, 2011). Rinitis alergi merupakan salah penyakit yang diakibatkan oleh reaksi hipersensitivitas. Alergen rinitis alergi yang kontak dengan makhluk hidup akan menghasilkan mediator inflamasi termasuk sitokin. IL-4 merupakan sitokin yang dihasilkan akibat dari paparan alergen yang kemudian akan menginisiasi peningkatan IgE yang bertanggung jawab atas terjadinya reaksi hipersensitivitas. IL-4 juga berperan dalam penarikan eosinofil ke jaringan yang akan menyebabkan gejala pada rinitis alergi (Purwaningsih, Pawarti

dan Surarso, 2018). Gejala seperti bersin, pilek hingga mata berair merupakan hasil dari reaksi hipersensitivitas pada tubuh akibat peningkatan mediator inflamasi. Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa *Zingiber officinale* mampu menurunkan kadar sitokin seperti IL-4. Gingerol yang merupakan komponen pada jahe mampu memberikan efek antiinflamasi dengan cara menghambat produksi mediator inflamasi seperti sitokin dan gingerol juga mampu menghambat NF- κ B yang merupakan faktor transkripsi dalam pengeluaran mediator inflamasi (Suharto, Susantiningsih dan Sutyarso, 2014).

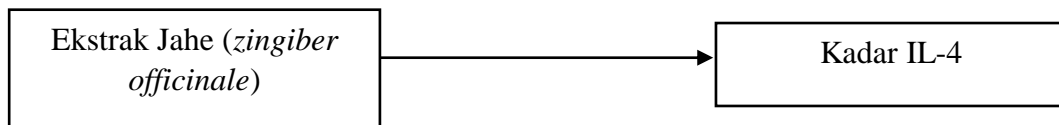


2.7. Kerangka Teori



Gambar 2.6. Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2.7. Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

Ekstrak Jahe memiliki pengaruh terhadap kadar IL-4 pada kejadian Rinitis Alergi yang diinduksi Tungau Debu Rumah.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini yaitu penelitian eksperimen dengan menggunakan rancangan penelitian “*post-test only group design*”. Pada penelitian ini akan melihat pengaruh pemberian Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale*) terhadap kadar IL-4 pada tikus putih jantan *Rattus novergicus* galur *Sprague Dawley* yang diinduksi oleh tungau debu rumah.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Pemberian Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale*)

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar IL-4

3.2.1.3. Variabel Prakondisi

Menginduksi terjadinya rinitis alergi pada tikus yang telah diberikan alergen selama 27 hari hingga tikus mengalami rinitis alergi.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Perlakuan pemberian ekstrak jahe

Pemberian ekstrak jahe merupakan terapi yang akan diberikan pada hewan coba. Pemberian ekstrak jahe pada

kelompok perlakuan akan diberikan secara oral sebanyak 1x sehari selama 7 hari dengan dosis 500mg/kgBB/hari. Pemberian ekstrak jahe dilakukan pada hari ke 28

Dosis akan disesuaikan dengan berat badan tikus (200g) sehingga bila dikonversi menjadi

$$\begin{aligned}\text{Tikus (200g)} &= 200/1000 \times 500\text{mg/KgBB} \\ &= 100\text{mg}/200\text{gBB}\end{aligned}$$

Skala : nominal

3.2.2.2. Kadar IL-4

Kadar IL-4 merupakan kadar serum IL-4 pada jaringan yang diambil dari sampel darah tikus. Pemeriksaan kadar IL-4 akan dinilai dengan menggunakan metode ELISA (*Enzym linked immuno Assay*) dengan satuan pg/ml. Hasil dari pembacaan kadar IL-4 akan dilakukan perbandingan antara tiap kelompok perlakuan.

Skala : rasio

3.3. Populasi dan sampel

3.3.1. Populasi penelitian

Penelitian menggunakan populasi Tikus Galur *Sprague Dawley* jantan yang di dapatkan dari Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada dengan kriteria inklusi sebagai berikut :

- a. Galur Tikus : Tikus Galur *Sprague Dawley*

- b. Jenis kelamin : Jantan
- c. Umur : 8 minggu
- d. Berat badan : 150 - 200 gram
- e. Belum pernah digunakan untuk eksperimen sebelumnya
- f. Tidak memiliki kelainan anatomis

Kriteria eksklusi sebagai berikut :

- a. Tikus yang sakit saat masa perlakuan atau adaptasi (Gerakan tidak aktif)
- b. Tikus yang tidak menunjukkan gejala rinitis alergi setelah diinduksi alergen

Kriteria drop out :

- a. Tikus yang mati saat masa perlakuan dan adaptasi

3.3.2. Sampel Penelitian

Cara pemilihan sampel menggunakan random sampling dimana akan diambil secara acak untuk menghindari terjadinya bias. Menurut kriteria WHO, jumlah sampel yang diambil adalah 5 ekor dengan tambahan 1 ekor sebagai cadangan. Penelitian ini terdapat 4 kelompok perlakuan sehingga total adalah 24 ekor mencit.

1. Kelompok kontrol dengan pemberian pakan standar
2. Kelompok perlakuan dengan pemberian pakan standar dan diinduksi tungau debu rumah
3. Kelompok perlakuan dengan pemberian pakan standar, induksi tungau debu rumah dan pemberian cetirizine 0,18 mg/hari

4. Kelompok perlakuan dengan pemberian pakan standar, induksi tungau debu rumah, dan ekstrak jahe dengan dosis 500 mg/kgBB/hari

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Kandang hewan
2. Timbangan hewan dan timbangan analitik
3. Jarum suntik/sprit
4. Pipet tetes dan gelas ukur
5. ELISA
6. Rotary Evaporator
7. Tabung reaksi
8. Kabinet Drayer

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Ekstrak Jahe
2. Tungau debu rumah
3. Etanol 70%
4. Pakan standar BR-II
5. Aquadest
9. Alumunium hidroksida
10. Phospate Buffered Saline

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan Ethical Clearence

Ethical clearence penelitian ini diajukan ke Komisi Bioetik Penelitian Kedokteran Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

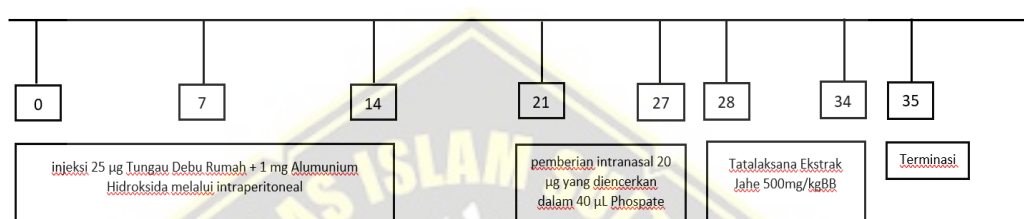
3.5.2. Pembuatan Ekstrak Jahe

1. Jahe segar dicuci dengan air bersih
2. Jahe kemudian dirajang
3. Setelah dirajang, jahe dikeringkan dengan menggunakan cabinet drayer dengan suhu 40°C
4. Jahe dihaluskan dengan menggunakan grinder dan akan menghasilkan simplisia
5. Simplisia dimaserasi dengan menambahkan etanol 70% dengan perbandingan 1 : 10 (simplisia : etanol 70%)
6. Maserasi dilakukan selama 48 jam dengan sesekali diaduk
7. Disaring dengan menggunakan filter hingga menghasilkan maserat, tahap ini dilakukan selama 2x
8. Maserat dilakukan pemekatan dengan menggunakan Rotari Evaporator 60°C dan menghasilkan ekstrak kental

3.5.3. Pembuatan Tikus Rinitis Alergi

Penelitian menggunakan Tikus Jantan *Sprague Dawley* usia 8 minggu dengan berat badan 150g – 200g. Tikus diadaptasi selama 7

hari dan diberi pakan standart. Perlakuan dimulai dengan melakukan injeksi 25 µg Tungau Debu Rumah + 1 mg Alumunium Hidroksida melalui intraperitoneal pada hari ke 0, 7 dan 14. Perlakuan pemberian tungau debu rumah dilanjutkan pada hari ke 21 dengan pemberian intranasal 20 µg yang diencerkan dalam 40 µL Phospate Buffered Saline. Pemberian intranasal di berikan 7 kali dalam 7 hari pada hari ke 21 hingga hari ke 27 (Lee *et al.*, 2020)



Gambar 3.1. Skema Pembuatan Tikus Rinitis Alergi

3.5.4. Dosis penelitian

3.5.4.1. Dosis Ekstrak Jahe

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, ekstrak jahe dengan dosis 500mg/KgBB/hari mampu untuk menurunkan kadar IL-4 dan IL-5 (Khan *et al.*, 2015).

Dosis akan disesuaikan dengan berat badan tikus (200g) sehingga bila dikonversi menjadi

$$\begin{aligned} \text{Tikus (200g)} &= 200/1000 \times 500\text{mg/KgBB} \\ &= 100\text{mg}/200\text{gBB} \end{aligned}$$

3.5.4.2. Dosis Cetirizine

Penetapan dosis antihistamin cetirizine sebesar 10mg/hari (Laurence Brunton *et al.*, 2011) sehingga apabila

dikonversi ke dosis tikus,

$$\text{Tikus (200 g)} = 0,018 \times 10\text{mg}$$

$$= 0,18 \text{ mg}$$

Jadi dosis cetirizine dalam penelitian ini adalah 0,18 mg/hari

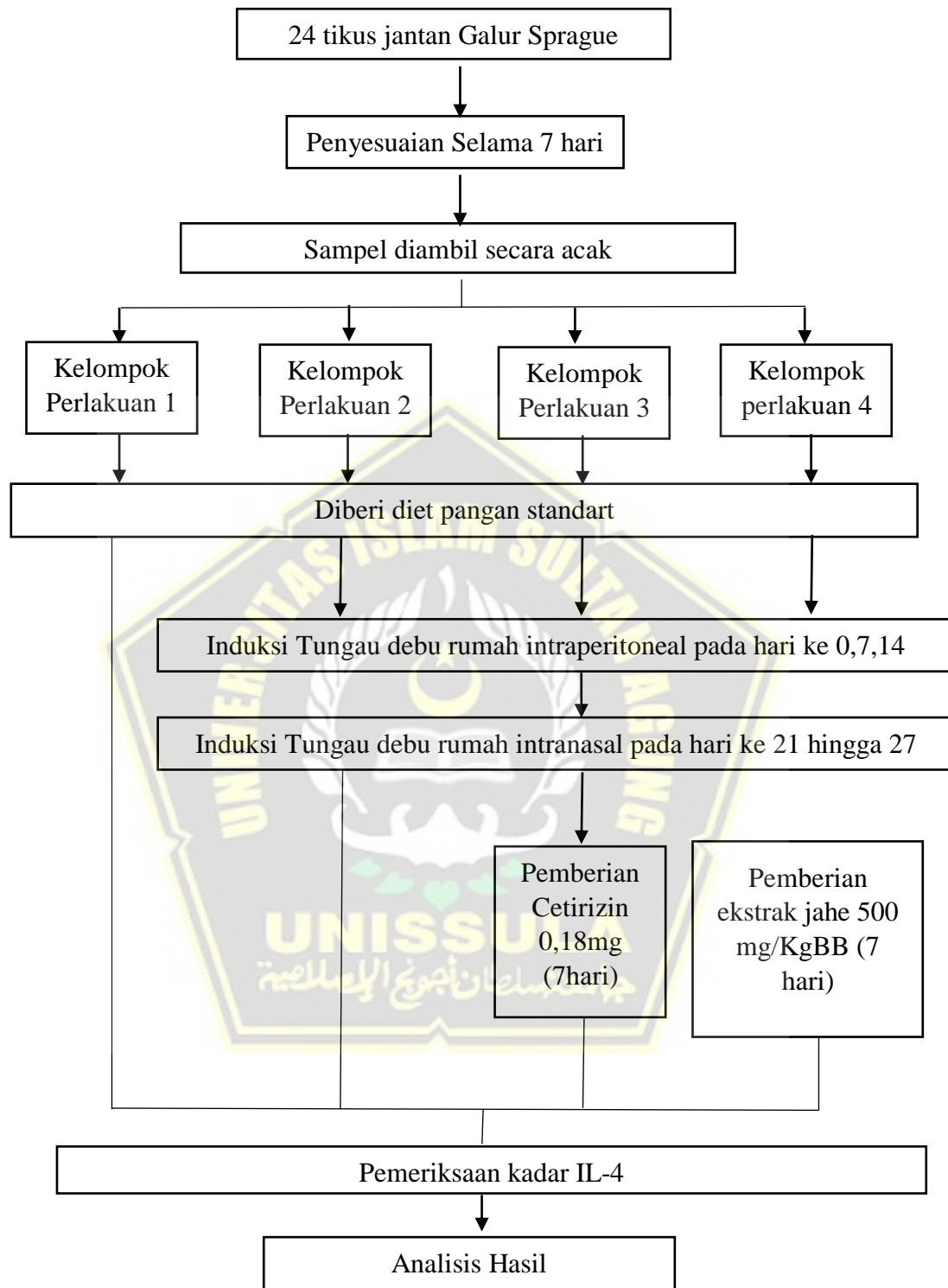
3.5.5. Pengelompokan Tikus

1. Kelompok I : Tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi diet pakan standart
2. Kelompok 2 : Tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi diet pakan standart dan diinduksi tungau debu rumah
3. Kelompok 3 : Tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi diet pakan standart, diinduksi tungau debu rumah, dan diberi cetirizine 0,18 mg/hari
4. Kelompok 4 : Tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi diet pakan standart, diinduksi tungau debu rumah, dan ekstrak jahe dengan dosis 500mg/kgBB/hari.

3.5.6. Lama Perlakuan

Pemberian terapi dimulai pada hari ke 28 setelah tikus diinduksi oleh tungau debu rumah. Pemberian terapi dilakukan selama 7 hari. Dengan demikian, lama perlakuan pada penelitian ini adalah 34 hari.

3.6. Alur penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat

Eksperimen terapi pada tikus bertempat di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada.

3.7.2. Waktu

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus 2021 – September 2021.

3.8. Analisis Hasil

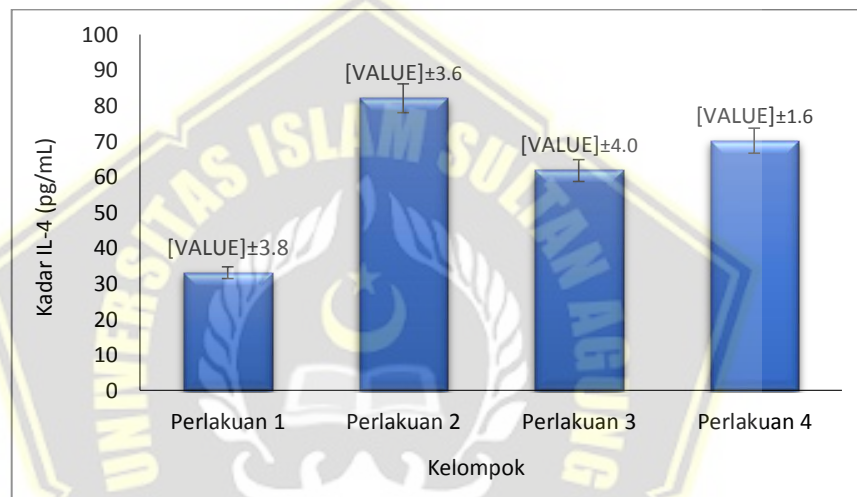
Hasil penelitian dianalisis menggunakan SPSS 25.0. Skala variable penelitian adalah rasio sehingga akan dilakukan uji parametrik. Untuk menentukan distribusi normal dapat menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji *Lavene* digunakan untuk menentukan homogenitas. Hasil uji *Shapiro-Wilk* dan uji *Lavene* ditemukan nilai ($p > 0,05$) maka artinya data yang telah di uji berdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya data diuji dengan *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Keputusan menolak atau menerima hipotesis berdasarkan α 5% sehingga syarat normalitas dan homogenitas dapat terpenuhi dan akan dilanjutkan dengan analisis uji *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan $p < 0,05$ maka artinya hipotesis kerja diterima dan dilanjutkan dengan analisis uji *Post Hoc* untuk pasangan kelompok yang berbeda. Hasil uji *Post Hoc* didapatkan $p < 0,05$ maka artinya terdapat perbedaan yang signifikan atau bermakna.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak jahe (*Zingiber officinale*) terhadap kadar IL-4 pada tikus riinitis alergi telah dilakukan. Data hasil masing-masing kelompok rerata kadar IL-4 dapat di lihat pada gambar 4.1.



Gambar 4.1. Rerata Kadar IL-4

Gambar 4.1 menunjukkan bahwa rerata kadar IL-4 pada kelompok perlakuan 1 adalah yang paling rendah yaitu 33,1±3,8 pg/mL, sedangkan kelompok 2 adalah yang paling tinggi yaitu 82,1±3,6 pg/mL. Kelompok perlakuan 3 dan 4 memiliki rerata masing-masing 61,8,1±4,0 pg/mL dan 70,1±1,6 pg/mL Berdasarkan tabel di atas menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan berdampak pada kadar IL-4.

Tabel 4.1. Hasil Analisis Normalitas, Homogenitas dan Uji *One Way Anova*

Kelompok	<i>p-value</i>		
	<i>Shapiro Wilk</i>	<i>Levene test</i>	<i>One Way Anova</i>
Perlakuan 1	0,973*	0,217**	0,000***
Perlakuan 2	0,814*		
Perlakuan 3	0,891*		
Perlakuan 4	0,962*		

Keterangan: * = distribusi normal, ** = varian homogen, *** = berbeda bermakna

Uji normalitas menggunakan metode *Shapiro-Wilk* karena besar sampel yang digunakan dalam penelitian ≤ 30 . Hasil analisis normalitas pada table 4.2 menunjukkan bahwa keempat kelompok memiliki distribusi data kadar IL-4 normal ($p > 0,05$). *Levene Test* juga digunakan untuk mengetahui homogenitas data tersebut. Hasil uji homogenitas menunjukkan *p-value* sebesar 0,217 yang artinya data kadar IL-4 antar kelompok homogen. Data yang terdistribusi normal dan homogen sehingga memenuhi syarat analisis parametrik. Pengujian dilanjutkan dengan menggunakan uji *One Way Anova* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok dan diperoleh hasil yang bermakna ($p = 0,000$) sehingga dinyatakan terdapat perbedaan kadar IL-4 antar keempat kelompok bermakna. Analisis dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan antar dua kelompok. Hasil analisis ditunjukkan pada table 4.3

Tabel 4.2. Hasil Analisis Uji *Post Hoc LSD*

Kelompok	Mean \pm SD	<i>p-value</i>			
		Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3	Perlakuan 4
Perlakuan 1	33,1 \pm 3,8	-	0,000*	0,000*	0,000*
Perlakuan 2	82,1 \pm 3,6		-	0,000*	0,000*
Perlakuan 3	61,8 \pm 4,0			-	0,000*
Perlakuan 4	70,1 \pm 1,6				-

Keterangan: * = perbedaan bermakna

Tabel diatas menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata kadar IL-4 yang signifikan antar tiap kelompok (nilai $p < 0,05$).

4.2. Pembahasan

Kadar IL-4 pada kelompok perlakuan 1 didapatkan hasil yang lebih rendah daripada kelompok perlakuan 2. Hal tersebut menunjukkan bahwa induksi tungau debu rumah mampu meningkatkan kadar IL-4 atau dapat disimpulkan bahwa induksi tungau debu rumah berhasil membuat model rinitis alergi. Kadar IL-4 kelompok perlakuan 3 dan 4 menunjukkan pemberian setrizin maupun ekstrak jahe berhasil mempengaruhi penurunan kadar IL-4 pada tikus model rinitis alergi. Hal tersebut dibuktikan dengan selisih antara kelompok yang hanya di induksi tungau debu rumah dan kelompok perlakuan yang di beri terapi jahe dan cetirizine. Cetirizine merupakan obat golongan antihistamine yang memiliki efek dalam menghambat histamin yang merupakan mediator inflamasi pada reaksi hipersensitivitas. Obat tersebut juga mampu menurunkan kadar IL-4 dan IL-5 melalui penghambatan pengeluaran mediator inflamasi dari basofil dan sel mast (Jin *et al.*, 2002). Literasi lain menunjukkan juga bahwa antihistamin mampu menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan juga mampu menurunkan kemotaksis dari sel eosinofil. Pengurangan pelepasan sel mast dan basofil (Widyastuti *et al.*, 2020).

Ekstrak jahe memiliki kemampuan dalam menurunkan kadar IL-4 dan telah dilakukan juga pada penelitian-penelitian sebelumnya. (Hwang *et al.*, 2017) telah melakukan penelitian terapi jahe dengan tikus model arthritis.

Penelitian tersebut menganalisis mediator inflamasi salah satunya kadar IL-4. Ekstrak jahe dalam penelitian tersebut mampu untuk mengurangi kadar level IL-4 pada tikus yang telah di induksi menjadi artritis (Hwang *et al.*, 2017). Pada penelitian (Khan *et al.*, 2015), ekstrak jahe 500 mg/Kgbb juga diberikan sebagai terapi pengobatan pada tikus model asma. Penelitian tersebut bertujuan untuk mengurangi efek inflamasi saluran nafas melalui penekanan respon imun yang di mediasi Th2. Kadar IL-4 merupakan salah satu respon imun yang di mediasi Th2. Hasil menunjukkan bahwa ekstrak jahe mampu mengurangi sitokin seperti IL-4 dan IL-5 sehingga inflamasi pada saluran nafas dapat ditekan (Khan *et al.*, 2015). Hasil serupa pada tikus model asma juga pernah dilakukan sebelumnya (Yocum *et al.*, 2019). Dalam penelitian tersebut didapatkan bahwa pemberian ekstrak jahe secara oral mampu menekan produksi dari sitokin Th2 yaitu IL-4 dan juga IL-13 (Yocum *et al.*, 2019). Ekstrak jahe 500mg/KgBB terbukti mampu menghambat respon imun yang dimediasi oleh Th2 dibuktikan dengan penurunan kadar IL-4 dan IL-5 (BPOM, 2016). Penelitian tentang ekstrak jahe juga pernah dilakukan pada mencit yang diinduksi parasi *Schistosoma mansoni*. Pada penelitian tersebut menggunakan terapi ekstrak jahe dengan salah satu dosisnya yaitu 500mg/KgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mencit yang diberi terapi ekstrak jahe 500mg/KgBB jika dibanding dengan kelompok kontrol positif menunjukkan penurunan kadar IL-4, IL-10 dan IgE (Aly and Mantawy, 2013).

Jahe memiliki berbagai macam kandungan seperti gingerol, gingerin dan shagol. Kandungan tersebut yang dipercaya memiliki efek farmakologis seperti antioksidan dan antiinflamasi. Gingerol merupakan salah satu komponen penting pada jahe yang memberikan efek antiinflamasi. Gingerol mampu mencegah reaksi alergi tipe 1 dengan mekanismenya menghambat kelebihan produksi sitokin Th2 seperti IL-4 dan IL-13 akibat adanya paparan alergen (Kawamoto *et al.*, 2016). Gingerol juga mampu menghambat produksi IgE sebagai salah satu mediator penyebab alergi (Khan *et al.*, 2015)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak jahe memiliki efek farmakologis terhadap menurunnya kadar IL-4 pada kejadian rinitis alergi, namun penelitian ini masih terdapat beberapa keterbatasan. Penelitian tentang ekstrak jahe pernah dilakukan dengan menggunakan dosis yang bervariasi guna untuk mengetahui dosis yang maksimal untuk terapi pengobatan (Suharto, Susantiningsih and Sutyarso, 2014). Pada penelitian ini dosis 500mg/KgBB mampu menurunkan kadar IL-4 tetapi belum optimal, sehingga diharapkan penelitian selanjutnya menggunakan dosis yang bervariasi untuk mengetahui dosis mana yang paling efektif untuk terapi rinitis alergi. Keterbatasan yang lain yaitu dalam penelitian ini tidak mengetahui apakah pemberian ekstrak jahe ini memiliki efek samping sehingga peneliti kurang mendapatkan informasi tentang hal tersebut.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Pemberian terapi ekstrak jahe (*Zingiber officinale*) 500mg/kgBB/hari berpengaruh terhadap kadar IL-4 pada tikus rinitis alergi yang diinduksi tungau debu rumah
- 5.1.2. Rerata kadar IL-4 pada tikus rinitis alergi yang hanya diberi pakan standar adalah sebesar $33,1 \pm 3,8$ pg/mL
- 5.1.3. Rerata kadar IL-4 pada tikus rinitis alergi tanpa pengobatan adalah sebesar $82,1 \pm 3,6$ pg/mL
- 5.1.4. Rerata kadar IL-4 pada tikus rinitis alergi yang diberikan terapi cetirizin 0,18 mg/hari adalah sebesar $61,8,1 \pm 4,0$ pg/mL
- 5.1.5. Rerata kadar IL-4 pada tikus rinitis alergi yang diberikan terapi ekstrak jahe 500mg/KgBB/hari adalah sebesar $70,1 \pm 1,6$ pg/mL
- 5.1.6. Rerata kadar IL-4 didapatkan perbedaan signifikan antaran rerata kadar IL-4 tiap-tiap kelompok dengan nilai $p < 0,005$

5.2. Saran

- 5.2.1. Bagi penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian dengan menggunakan dosis ekstrak jahe yang bervariasi tiap kelompoknya

5.2.2. Bagi penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian dengan memperhatikan efek samping yang ditimbulkan dari pemberian terapi ekstrak jahe.



DAFTAR PUSTAKA

- Abong, J. M. *et al.* (2012) 'Prevalence of allergic rhinitis in Filipino adults based on the National Nutrition and Health Survey 2008', *Asia Pacific Allergy*, 2(2), p. 129. doi: 10.5415/apallergy.2012.2.2.129.
- Aly, H. F. and Mantawy, M. M. (2013) 'Efficiency of ginger (*Zingbar officinale*) against *Schistosoma mansoni* infection during host-parasite association', *Parasitology International*, 62(4), pp. 380–389. doi: 10.1016/j.parint.2013.04.002.
- An, S. Y. *et al.* (2015) 'Analysis of various risk factors predisposing subjects to allergic rhinitis', *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 33(2), pp. 143–151. doi: 10.12932/ap0554.33.2.2015.
- Bermawie, N. and Purwiyanti, S. (2011) 'Botani, Sistematika dan Keragaman Kultivar Jahe', *Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik*, (3), pp. 1–19.
- BPOM (2016) *Jahe (fficinale Roscoe Zingiber officinale Roscoe)*.
- Brożek, J. L. *et al.* (2017) 'Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(4), pp. 950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Chong, S. N. and Chew, F. T. (2018) 'Epidemiology of allergic rhinitis and associated risk factors in Asia', *World Allergy Organization Journal*, 11(1). doi: 10.1186/s40413-018-0198-z.
- Church, D. S. and Church, M. K. (2011) 'Pharmacology of Antihistamines', *World Allergy Organization Journal*, 4(November), pp. S22–S27. doi: 10.1186/1939-4551-4-S3-S22.
- Cohen, A. J., Mercandetti, M. and Brazzo, B. (2015) 'The lacrimal system: Diagnosis, management, and surgery', *The Lacrimal System: Diagnosis, Management, and Surgery*, (October), pp. 1–209. doi: 10.1007/978-3-319-10332-7.
- Dewi, A. *et al.* (2020) 'Faktor Risiko Rinitis Alergi Pada Anak Usia 13-14 Tahun Di Semarang', *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 9(2), pp. 154–160.
- Ezzat, S. M. *et al.* (2018) 'The hidden mechanism beyond ginger (*Zingiber officinale Rosc.*) potent in vivo and in vitro anti-inflammatory activity', *Journal of Ethnopharmacology*, 214, pp. 113–123. doi: 10.1016/j.jep.2017.12.019.

- Fauzi, Sudiro, M. and Lestari, B. W. (2015) 'Prevalence of Allergic Rhinitis based on World Health Organization (ARIA-WHO) questionnaire among Batch 2010 Students of the Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran', *Althea Medical Journal*, 2(4), pp. 620–625. doi: 10.15850/amj.v2n4.658.
- Gadani, S. *et al.* (2013) 'Interleukin-4: A Cytokine to Remember', *The Journal of Immunology*, 189(9), pp. 4213–4219. doi: 10.4049/jimmunol.1202246. Interleukin-4.
- Gandhi, N. A., Pirozzi, G. and Graham, N. M. H. (2017) 'Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases', *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(5), pp. 425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
- Gour, N. and Wills-Karp, M. (2015) 'IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease', *Cytokine*, 75(1), pp. 68–78. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.014.
- Handrianto, P. (2016) 'UJI ANTIBAKTERI EKSTRAK JAHE MERAH *Zingiber officinale* var . *Rubrum* TERHADAP *Staphylococcus aureus* DAN *Escherichia coli*', *UJI ANTIBAKTERI EKSTRAK JAHE MERAH Zingiber officinale* var . *Rubrum* TERHADAP *Staphylococcus aureus* DAN *Escherichia coli*, 2(1), pp. 1–4.
- Hendra, A., Sumarno and Dewi, D. (2014) 'Efek Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale* Rosc .) terhadap Penurunan Tanda Inflamasi Eritema pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar dengan Luka Bakar Derajat II Andriawan Hendra Susila *, Sumarno **, Dina Dewi SLI * PENDAHULUAN Kulit merupakan', *Majalah Kesehatan FKUB*, 1, pp. 214–222.
- Huriyati, E., Budiman, B. J. and Octiza, R. (2014) 'Peran Kemokin dalam Patogenesis Rinitis Alergi', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(2), pp. 248–256. doi: 10.25077/jka.v3i2.101.
- Hwang, J. H. *et al.* (2017) 'Effects of *Zingiber officinale* extract on collagen-induced arthritis in mice and IL-1 β -induced inflammation in human synovial fibroblasts', *European Journal of Inflammation*, 15(3), pp. 168–178. doi: 10.1177/1721727X17727997.
- Jin, H. R. *et al.* (2002) 'Cetirizine decreases interleukin-4, interleukin-5, and interferon- γ gene expressions in nasal-associated lymphoid tissue of sensitized mice', *American Journal of Rhinology*, 16(1), pp. 43–48. doi: 10.1177/194589240201600108.

- Juel-Berg, N. *et al.* (2017) 'Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and metaanalysis', *American Journal of Rhinology and Allergy*, 31(1), pp. e19–e28. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4397.
- Kawamoto, Y. *et al.* (2016) 'Prevention of allergic rhinitis by ginger and the molecular basis of immunosuppression by 6-gingerol through T cell inactivation', *Journal of Nutritional Biochemistry*, 27, pp. 112–122. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.025.
- Khan, A. M. *et al.* (2015) 'Zingiber officinale ameliorates allergic asthma via suppression of Th2-mediated immune response', *Pharmaceutical Biology*, 53(3), pp. 359–367. doi: 10.3109/13880209.2014.920396.
- Kholilah, P. and Bayu, R. (2019) 'Aktivitas Farmakologis Zingiber Officinale Rosc., Curcuma Longa L., Dan Curcuma Xanthorrhiza Roxb. : Review', *Farmaka*, 17(2), pp. 150–160.
- Koppe, T., Giotakis, E. and Heppt, W. (2012) 'Functional Anatomy of the Nose L . nasus = nose', 1(October), pp. 135–145.
- Kumar, S. *et al.* (2013) 'Anti-inflammatory action of ginger: A critical review in anemia of inflammation and its future aspects', ~ 16 ~ *International Journal of Herbal Medicine*, 1(4), pp. 16–20.
- Lee, K. Il *et al.* (2020) 'Strain-specific differences in house dust mite (*Dermatophagoides farinae*)-induced mouse models of allergic rhinitis', *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 13(4), pp. 396–406. doi: 10.21053/ceo.2019.01837.
- Luzina, I. G. *et al.* (2012) 'Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of "alternatives"', *Journal of Leukocyte Biology*, 92(4), pp. 753–764. doi: 10.1189/jlb.0412214.
- Mandhane, S. N., Shah, J. H. and Thennati, R. (2011) 'Allergic rhinitis: An update on disease, present treatments and future prospects', *International Immunopharmacology*, 11(11), pp. 1646–1662. doi: 10.1016/j.intimp.2011.07.005.
- Nisa, R. (2017) 'Kejadian Rinitis Alergi dengan Komplikasi Otitis Media Akut pada Anak Usia 5 Tahun Incidence of Allergic Rhinitis with Acute Ot', *J Medula Unila*, 7(1), p. 55. Available at: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:O5t2ukYS_LkJ:jurnal.fk.unila.ac.id/index.php/Medula/article/download/392/142+&cd=3&hl=id&ct=clnk&client=firefox-b-ab.

- Patel, R. G. (2017) 'Nasal Anatomy and Function', *Facial Plastic Surgery*, 33(1), pp. 3–8. doi: 10.1055/s-0036-1597950.
- Paul, W. E. (2015) 'History of interleukin-4', *Cytokine*, 75(1), pp. 3–7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.038.
- Purwaningsih, L. P. D., Pawarti, D. R. and Surarso, B. (2018) 'Efektivitas desloratadin terhadap skor gejala hidung total dan kadar interleukin-4 sekret hidung rinitis alergi', *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*, 48(1), p. 56. doi: 10.32637/orli.v48i1.256.
- Putra, I. D. and Pradiptha, I. P. (2017) *Ent Update Publikasi Ilmiah Program Studi THT-KL FK Udayana*.
- Rafi, M., Adnan, A. and Masdar, H. (2013) 'Gambaran Rinitis Alergi Pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau Angkatan 2013-2014', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689–1699.
- Randall, K. L. and Hawkins, C. A. (2018) 'Antihistamines and allergy', *Australian Prescriber*, 41(2), pp. 42–45. doi: 10.18773/austprescr.2018.013.
- Redi Aryanta, I. W. (2019) 'Manfaat Jahe Untuk Kesehatan', *Widya Kesehatan*, 1(2), pp. 39–43. doi: 10.32795/widyakesehatan.v1i2.463.
- Redpath, S. A., Heieis, G. and Perona-Wright, G. (2015) 'Spatial regulation of IL-4 signalling in vivo', *Cytokine*, 75(1), pp. 51–56. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.026.
- Sadikim, R. Y., Sandhika, W. and Saputro, I. D. (2018) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* var . *rubrum*) terhadap Jumlah Sel Makrofag dan Pembuluh Darah pada Luka Bersih Mencit (*Mus musculus*) Jantan (Penelitian Eksperimental pada Hewan Coba) (Effect of Red Ginger [*Zingiber offic* ', *Jurnal Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, 30(2), pp. 121–127.
- Sarumpaet, R. D., Juffrie, M. and Astuti, I. (2019) 'Pengaruh Akrolein dalam Asap Rokok terhadap Sitokin IL-4 dan IL-13 pada Penderita Rinitis Alergi Persisten', 32(2), pp. 44–56.
- Seidman, M. D. *et al.* (2015) 'Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis', *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 152, pp. S1–S43. doi: 10.1177/0194599814561600.
- Sin, B. and Togias, A. (2011) 'Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis', *Proceedings of the American Thoracic Society*, 8(1), pp. 106–114. doi: 10.1513/pats.201008-057RN.

- Stevani, H. (2016) 'Praktikum Farmakologi', *Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan*.
- Sudiro, M. *et al.* (2017) 'Peran Terapi Adjuvan Vitamin D3 terhadap Kadar T Regulator Penderita Rinitis Alergi yang Mendapat Imunoterapi Subkutaneus', *Majalan Kedokteran Bandung*, 50(38), pp. 109–115.
- Suharto, Y., Susantiningsih, T. and Sutyarso (2014) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roxb var *Rubrum*) Terhadap Jumlah Sel Goblet dan Tinggi Silia Saluran Pernapasan Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Strain Sprague dawley yang dipapar Asap Rokok', *Majority*, 71. Available at: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/209>.
- Tanaka, W. and Amaliah, M. (2020) 'Prevalensi Rinitis Alergi Berdasarkan Gejala Klinis pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Angkatan 2015', *Tarumanagara Medical Journal*, 2(2), pp. 377–380.
- Thompson Coon, J. (2011) *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, Focus on Alternative and Complementary Therapies*. doi: 10.1111/j.2042-7166.2002.tb05480.x.
- Widyastuti, R. *et al.* (2020) 'Terapi Farmakologis Urtikaria Kronik Spontan Pharmacological Therapy of Chronic Spontaneous Urticaria', *Mdvi*, 47(6), pp. 51–57.
- Yocum, G. *et al.* (2019) 'Ginger and its Bioactive Component 6-Shogaol Mitigate Lung Inflammation in a Murine Asthma Model', *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., (212).