

Pengaruh Omega 3 pada Kadar Interleukin-4 Plasma dan VEP₁ Penderita Asma

Navratilova Melfia, Suradi, Sutanto

SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret,
RS Dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar Belakang: Penatalaksanaan asma untuk mencapai asma terkontrol. Penurunan sitokin proinflamasi asma, serum interleukin-4 (IL-4), dapat memperbaiki fungsi paru sehingga tercapai tingkat kontrol asma. Omega 3 menekan sekresi sitokin proinflamasi dengan mengurangi degranulasi sel mast sehingga pemberian Omega 3 menurunkan kadar serum IL-4 serta meningkatkan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁). Penelitian ini bertujuan mengetahui dan menganalisis pengaruh pemberian Omega 3 pada kadar IL-4 serum dan VEP₁.

Metode: Penelitian ini dilakukan uji klinis pre-posttest control design. Subjek penelitian adalah penderita asma rawat jalan di Klinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada tanggal 16 Oktober hingga 3 Desember 2015 sebanyak 30 orang, dengan 15 subjek kelompok perlakuan yang diberi Omega 3 dan terapi asma standar dan 15 pasien sebagai kelompok kontrol yang hanya pemberian Omega 3.

Hasil: Pemberian Omega 3 meningkatkan kadar IL-4 serum dengan selisih beda kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kontrol ($0,0100 + 0,02726$ vs $0,0153 \pm 0,7947$, $p=0,440$). Peningkatan VEP₁ tidak signifikan setelah pemberian Omega 3 dengan selisih beda kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kontrol ($2,70 \pm 4,92$ vs $0,79 \pm 8,07$, $p=0,688$).

Kesimpulan: Tidak terdapat pengaruh pemberian Omega 3 terhadap penurunan kadar IL-4 serum dan tidak terdapat peningkatan VEP₁, yang signifikan pada penderita asma. (*J Respir Indo. 2016; 36: 94-9*)

Kata Kunci: Omega 3, Kadar IL-4 Serum, VEP₁, Asma.

Effect of Omega 3 in Interleukin-4 Serum Levels and FEV₁ of Asthmatic Patients

Abstract

Background: Treatment of asthma is to achieve controlled asthma. Decline in a proinflammatory asthma cytokine, interleukin-4 (IL-4) serum improve lung function in order to reach the level of asthma control. Omega 3 suppress the secretion of proinflammatory cytokines by reducing mast cell degranulation thus giving Omega 3 lowers serum levels of IL-4 and increasing FEV₁. This study aims to determine and analyze the effect of Omega 3 in the serum levels of IL-4 and FEV₁.

Methods: This study was carried out clinical trials of pre-posttest control design. Subjects were outpatient with asthma at Pulmonology Clinic Hospital Dr. Moewardi Surakarta on October 16 until December 3, 2015 as many as 30 subjects, with 15 subjects who were given treatment group Omega 3 and the standard therapy of asthma and 15 patients as the control group were only giving with Omega 3.

Results: Omega 3 treatment increases the serum levels of IL-4 with the difference of treatment group was lower than control group ($0,0100 + 0,02726$ vs $0,0153 \pm 0,7947$, $p=0,440$). No significant found of FEV₁, after treatment by Omega 3 with the difference of the treatment group was higher than the control group ($2,70 \pm 4,92$ vs $0,79 \pm 8,07$, $p=0,688$).

Conclusion: There is no effect of Omega 3 to decreasing IL-4 serum levels and no significant increasing FEV₁ of asthmatic patients. (*J Respir Indo. 2016; 36: 94-9*)

Keywords: Omega 3, Serum Levels of IL-4, FEV₁, Asthma.

Korespondensi: Navratilova Melfia

Email: navratilova.zahra@gmail.com; **HP:** (0271)634643 ps. 509

PENDAHULUAN

Asma merupakan masalah serius secara global pada hampir semua umur. Prevalensi meningkat di beberapa negara khususnya pada anak-anak. Angka kematian dan rawat inap asma menurun di beberapa negara, tetapi masih menjadi masalah di pelayanan kesehatan dan tempat bekerja karena penurunan produktifitas.^{1,2} Asma adalah suatu penyakit heterogen, ditandai peradangan saluran napas kronis dengan riwayat gejala pernapasan antara lain mengi, sesak napas, nyeri dada, dan batuk yang bervariasi dari waktu ke waktu dengan intensitas dan keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi.² Peningkatan hiperresponsif bronkial akibat inflamasi kronis menimbulkan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat, batuk terutama malam dan dini hari, bronkokonstriksi, dan remodeling saluran napas.¹⁻⁴

Sel Th-2 predominan pada penderita asma merupakan diferensiasi prekursor sel T naïve dibawah pengaruh IL-4. Interleukin-4 berperan dalam diferensiasi sel Th-2 dari sel Th naïve, sensitasi alergen, dan perubahan isotope sel B dari imunoglobulin (Ig)-G untuk memproduksi IgE.⁵ Sel mast berperan penting dalam patogenesis asma dengan mengeluarkan sitokin-sitokin penyebab bronkokonstriksi dan mediator lipid. Sel mast mengeluarkan sitokin yang berhubungan dengan inflamasi antara lain IL-4, IL-5, dan IL-13.⁶ Interleukin-13 dan IL-4 merangsang sekresi IgE menyebabkan perubahan struktur saluran napas tetapi tidak berperan langsung dalam diferensiasi sel Th-2.⁵ Kadar IL-4 *bronchoalveolar lavage fluid* (BAL) meningkat pada penderita asma.⁷

Test fungsi paru merupakan test non invasive yang digunakan untuk mendeteksi keterbatasan aliran udara dan/atau restriksi volume paru.⁸ Test fungsi paru penting untuk diagnosis asma, menilai keparahan penyakit, dan memonitor respons terapi.⁹ Efek peningkatan resistensi saluran napas dapat dilihat pada pengukuran fungsi paru penderita asma. Saat eksaserbasi terjadi penurunan laju arus ekspirasi paksa sebagai bukti adanya *air trapping*. Pemeriksaan spirometri penderita asma didapatkan

penurunan kapasitas vital paksa (KVP) dan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁).²

Hubungan antara Omega 3 dan inflamasi alergi sudah diteliti pada penderita asma alergi.¹⁰ Mediator *eicosapentaenoic acid* (EPA), *arachidonic acid* (AA), dan *doxosahexaenoic acid* (DHA) menurunkan produksi sitokin IL-4.^{11,12} Kultur sel T naïve CD4⁺ dengan sel dendrit yang diinkubasi dengan EPA menurunkan kadar IL-4 plasma dibandingkan yang diinkubasi dengan AA atau tanpa asam lemak.¹³

Peningkatan asupan Omega 3 berhubungan dengan perbaikan VEP₁, gejala pernapasan atau kontrol asma pada anak-anak dan dewasa.¹² Sebuah perbaikan kecil tapi signifikan VEP₁ diamati pada asma orang dewasa dalam pemberian dosis rendah Omega 3 1 gram perhari EPA dan DHA selama 12 bulan. Asupan Omega 3 dosis 120 mg perhari selama 10 bulan oleh anak-anak dengan asma bronkial menghasilkan perbaikan fungsi paru yang signifikan.⁴

Kepala Dinas Pertanian Kota Surakarta, Weny Ekayanti mengatakan tingkat konsumsi ikan di Surakarta dirasa masih kurang, yaitu 3,8 kilogram per kapita pehari, sedangkan standar nasional adalah 31,64 kilogram perkapita perhari.¹⁴

Latar belakang kebiasaan masyarakat kota Surakarta dan sekitarnya yang kurang mengkonsumsi ikan terutama ikan laut yang mengandung Omega 3 membuat peneliti berkeinginan untuk melakukan penelitian efek Omega 3 pada penderita asma di kota Surakarta dan sekitarnya. Penelitian ini juga dilakukan untuk membuktikan pemanfaatan Omega 3 dalam memperkuat terapi standar penderita asma.

METODE

Penelitian dilakukan di RSUD Dr Moewardi Surakarta tanggal 16 Oktober hingga Desember 2015 dengan uji klinis *pre-post test control design*. Cara pemilihan sampel penelitian adalah *consecutive sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita terdiagnosa sebagai asma terkontrol sebagian dan tidak terkontrol di klinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang tidak dalam eksaserbasi, berumur antara 17 dan 50 tahun, dan serta bersedia diikutkan

dalam penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini penderita asma yang disertai infeksi pernapasan akut seperti infeksi saluran napas atas, pneumonia, abses paru, empiema serta infeksi saluran napas kronik seperti tuberkulosis dan bronkiktasis, mempunyai riwayat penyakit paru kronik selain asma seperti penyakit obstruksi kronis (PPOK), tumor paru, perokok, penyakit jantung, hamil atau menyusui dengan klinis gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah lebih dari 5 kali perhari dengan atau tanpa diare. Kriteria diskontinyu adalah tidak terlacak lagi saat follow up, mengundurkan diri, muncul efek samping gastrointestinal selama penelitian seperti mual atau muntah >5 kali/hari dengan atau tanpa diare.

Penderita asma datang ke klinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta sebagai subjek dicatat identitas, riwayat merokok, serta pengobatan bronkodilator sebelumnya dan lain-lain pada formulir yang disediakan. Subjek yang masuk kriteria eksklusi dikeluarkan dari penelitian, subjek yang masuk kriteria inklusi diminta menandatangani lembar persetujuan atau *informed consent* untuk mengikuti penelitian. Data awal subjek diperoleh dengan anamnesis, pemeriksaan VEP₁ dengan spirometri, dan kadar interleukin-4 serum. Subjek dibagi menjadi 2 grup, grup pertama mendapat Omega 3 dosis 1x1000mg selama 28 hari sebagai kelompok perlakuan, grup kedua dijadikan kelompok kontrol tanpa pemberian Omega 3. Obat rutin yang subjek pakai tetap dipakai seperti biasa. Evaluasi efek samping obat melalui telepon setiap hari jika ada keluhan dan pada hari ke 29 selesai perlakuan ditanyakan kembali apakah ada gejala efek samping Omega 3. Hari ke 29 selesai perlakuan subjek pemeriksaan VEP₁ dengan spirometri dan kadar IL-4 serum.

Analisis data menggunakan uji beda *paired t test* dan *independent sample t test* pada data berdistribusi normal, serta *wilcoxon signed rank test* atau *mann-whitney test* pada tidak berdistribusi normal.

HASIL

Penderita asma yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada awal penelitian sebanyak

34 orang, yang terdiri dari 14 orang penderita asma tidak terkontrol dan 20 orang penderita asma terkontrol sebagian tetapi selama periode penelitian di eksklusi dan diskontinyu dari karena efek samping obat (1 pasien), tidak teratur minum obat (1 pasien) dan *loss to follow up* (2 pasien).

Total subjek penelitian sebanyak 30 terdiri dari 11 orang (36,7%) penderita laki-laki dan 19 orang (63,3%) penderita perempuan. Kelompok kontrol sebanyak 15 orang dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 3 orang (20,0%) dan 12 orang (80,0%) berjenis kelamin perempuan. Kelompok perlakuan terdiri dari 15 subjek penelitian dengan subjek berjenis kelamin laki-laki sebanyak 8 orang (53,3%) dan 7 (46,7%) subjek berjenis kelamin perempuan. Rerata umur kelompok kontrol adalah $40,00 \pm 13,18$ tahun dan kelompok perlakuan $35,20 \pm 11,98$ tahun. Indeks masa tubuh keseluruhan subjek penelitian antara 17,10 hingga 33,73. Klasifikasi indeks massa tubuh (IMT) sampel penelitian pada kelompok kontrol adalah IMT kurang sebanyak 1 orang (6,7%), normal 5 orang (33,3%), lebih 7 orang (46,7%), dan obesitas 2 orang (13,3%). Sedangkan pada kelompok perlakuan IMT kurang sebanyak 2 orang (13,3%), normal 11 orang (73,3%), lebih 2 orang (13,3%).

Pendidikan rerata kelompok kontrol dan perlakuan adalah pendidikan SD, SMP, SMA, S1 dan S2 sebanyak 30 orang. Kelompok kontrol sebesar 1 orang (6,7%) SD, 1 orang (6,7%) SMP, 4 orang (26,7%) SMA, dan pendidikan S1 9 orang (60,0%), Kelompok perlakuan sebesar 3 orang (20,0%) SD, 1 orang (6,7%) SMP, 3 orang (20,0%) SMA, dan pendidikan S1 dan S2 masing-masing 4 orang (26,7%). Keluhan yang dirasakan pada kelompok kontrol yaitu batuk 6 orang (17,6%), 10 orang (29,4%) sesak, 9 orang (26,5%) mudah lelah, 2 orang (5,9%) mual dan mutah, 5 orang (14,7%) hidung tersumbat, 2 orang (5,9%) nyeri dada. Kelompok perlakuan yang merasakan batuk 8 orang (18,6%), sesak 12 orang (27,9%), mudah lelah 3 orang (7,0%), mual dan muntah 3 (7,0%), hidung tersumbat 11 orang (25,6%) dan nyeri dada 1 (2,3%). Pengobatan kelompok kontrol dengan SABA 10 orang (43,5%),

9 orang (39,1%) ICS, 2 orang (8,7%) kortikosteroid sistemik, dan 2 orang (8,7%) xantin. Sedangkan pada kelompok perlakuan pengobatan SABA 11 orang (42,3%), 8 orang (30,8%), 1 orang (3,8%) kortikosteroid sistemik, 6 orang (23,1%) xantin.

Tabel 1. Deskriptif data kadar IL-4 serum dan nilai VEP₁ subjek penelitian sebelum perlakuan

Variabel	Kontrol	Perlakuan	Nilai p ¹
Kadar IL-4 Serum	0,1307 ± 0,02658	0,1380 ± 0,02783	0,467
VEP ₁	80,40 ± 10,53	74,83± 11,59	0,179

Keterangan:

¹ Uji beda dilakukan dengan *independent samples t test* (apabila data berdistribusi normal) atau *mann-whitney test* (apabila data tidak berdistribusi normal).

* p < 0,05 menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan.

Tabel 2. Hasil uji beda terhadap kadar IL-4 serum dan VEP₁ sebelum perlakuan

Kelompok	Kadar IL-4 Serum	Nilai VEP ₁
Kontrol	0,1307 ± 0,02658	80,40 ± 10,53
Perlakuan	0,1380 ± 0,02783	74,83± 11,59
Nilai p ¹	0,467	0,179

Keterangan:

¹ Uji beda dilakukan dengan *independent samples t test* (apabila data berdistribusi normal) atau *mann-whitney test* (apabila data tidak berdistribusi normal).

* p < 0,05 menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan.

Rerata kadar IL-4 serum sebelum perlakuan pada kelompok kontrol 0,130 ± 0,026, sedangkan pada kelompok perlakuan 0,138 ± 0,027. Dilakukan uji beda terhadap kadar IL-4 serum kedua kelompok sebelum perlakuan, diperoleh nilai p = 0,467. Nilai rerata VEP₁ pada kelompok kontrol 80,40 ± 10,53 sedangkan pada kelompok perlakuan 74,83 ± 11,59 dengan nilai p=0,179. Deskripsi kadar IL-4 serum, VEP₁ sebelum perlakuan dapat dilihat pada tabel 3. Hasil uji beda terhadap kadar IL-4 serum, VEP₁ sebelum perlakuan. ada kelompok kontrol dan perlakuan tampak pada Tabel 4.

Rerata kadar IL-4 serum setelah perlakuan pada kelompok kontrol adalah 0,1460 ± 0,04137 dengan p=0,125 dengan selisih beda 0,0100 ± 0,02726 dan kelompok perlakuan 0,1480 + 0,03802 dengan nilai p=0,177 dan selisih beda sebesar 0,0153 ± 0,03642 dengan uji beda antar kedua kelompok terhadap nilai IL-4 didapatkan nilai p=0,688. Kadar

IL-4 serum setelah perlakuan pada kedua perlakuan mengalami peningkatan. Peningkatan kadar IL-4 serum pada kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol.

Nilai rerata VEP₁ setelah perlakuan pada kelompok kontrol adalah 81,19±9,38 dengan p=0,709 dan kelompok perlakuan 77,54 ± 10,79, dengan nilai p=0,052 sehingga kedua kelompok yaitu kontrol dan perlakuan menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna nilai VEP₁ sebelum dan sesudah perlakuan.

Perubahan nilai VEP₁ atau delta VEP₁ pada kelompok kontrol setelah perlakuan adalah 0,79±8,07 dan kelompok perlakuan adalah 2,70 ± 4,92. Kenaikan nilai VEP₁ lebih besar pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol. Peningkatan VEP₁ tidak signifikan dengan nilai p=0,440 setelah dilakukan uji beda selisih.

Hasil uji beda terhadap kadar IL-4 serum dan VEP₁ sebelum dan sesudah perlakuan tampak pada tabel 5. Hasil uji beda terhadap kadar IL-4 serum dan VEP₁ setelah perlakuan pada kedua kelompok tampak pada tabel 6. Hasil uji beda terhadap delta kadar IL-4 serum dan VEP₁ pada kedua kelompok tampak pada Tabel 5.

PEMBAHASAN

Asma merupakan gangguan kronis saluran napas yang ditandai dengan inflamasi saluran napas kronis kompleks yang melibatkan banyak jenis sel inflamasi terutama sel mast, eosinofil, sel limfosit T, makrofag, neutrofil, dan sel epitel.³ Peran utama IL-4 dalam inflamasi alergi adalah mempengaruhi diferensiasi sel Th naïve menjadi sel Th2.¹⁵ Interleukin-4 menstimulasi perkembangan dan fungsi sel Th2 sebagai *autocrine growth factor*.¹⁶ Interleukin-4 merangsang sel B meningkatkan produksi IgG, IgE serta meningkatkan ekspresi MHC II.¹⁷ Interleukin-4 bersama dengan IL-13 memperantara sintesa IgE akibat perubahan isotope sel B. Ikatan reseptor IgE pada sel mast, basofil, dan eosinofil mengeluarkan histamin, *leukotriene*, prostaglandin, produksi sitokin-sitokin. Histamin, *leukotriene*, dan prostaglandin merangsang kontraksi dan vasodilatasi otot polos.⁷

Tabel 3. Uji beda berpasangan terhadap Kadar IL-4 Serum dan VEP₁, sebelum dan sesudah perlakuan

Kelompok	Kadar IL-4 Serum			Nilai VEP ₁		
	Pre	Post	Nilai p	Pre	Post	Nilai p
Kontrol	0,1307 ± 0,02658	0,1460 ± 0,04137	0,125	80,40 ± 10,53	81,19 ± 9,38	0,709
Perlakuan	0,1380 ± 0,02783	0,1480 ± 0,03802	0,177	74,83 ± 11,59	77,54 ± 10,79	0,052

Keterangan: ¹ Uji beda dilakukan dengan *paired samples t test* (apabila data berdistribusi normal) atau *wilcoxon signed rank test* (apabila data tidak berdistribusi normal).

* p < 0,05 menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan.

Tabel 4. Uji beda tidak berpasangan terhadap Kadar IL-4 Serum dan VEP₁ setelah perlakuan

Kelompok	Kadar IL-4 Serum	Nilai VEP ₁
Kontrol	0,1460 ± 0,04137	81,19 ± 9,38
Perlakuan	0,1480 ± 0,03802	77,54 ± 10,79
Nilai p	0,891	0,330

Keterangan: ¹ Uji beda dilakukan dengan *independent samples t test* (apabila data berdistribusi normal) atau *mann-whitney test* (apabila data tidak berdistribusi normal).

* p < 0,05 artinya terdapat perbedaan yang signifikan.

Tabel 5. Uji beda tidak berpasangan terhadap perubahan atau delta Kadar IL-4 serum dan VEP₁

Kelompok	Kadar IL-4 serum	Nilai VEP ₁
Kontrol	0,0153 ± 0,7947	0,79 ± 8,07
Perlakuan	0,0100 ± 0,02726	2,70 ± 4,92
Nilai p	0,440	0,688

Keterangan: ¹ Uji beda dilakukan dengan *independent samples t test* (apabila data berdistribusi normal) atau *mann-whitney test* (apabila data tidak berdistribusi normal).

* p < 0,05 artinya terdapat perbedaan yang signifikan.

Penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-4 serum. Peningkatan kadar IL-4 serum pada kelompok perlakuan dengan pemberian Omega 3 lebih rendah dibanding kelompok kontrol tanpa pemberian Omega 3. Penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Shaheen M dkk pada tahun 2012 terhadap 44 orang anak-anak penderita asma di Kairo yang diberi Omega 3 oral selama 5 minggu menunjukkan peningkatan kadar IL-4.¹⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Schuster GU dkk pada tahun 2013 di *Western Human Nutrition Research Center* California terhadap tikus percobaan yang diberi Omega 3 pada grup EPA dan DHA yang diamati selama 6 minggu menunjukkan penurunan IL-4 tidak signifikan tetapi pada grup yang diberi DHA

menunjukkan peningkatan kadar IL-4.¹⁹ Menurut beberapa penelitian dan teori bahwa DHA bersama EPA dapat menekan produksi pro inflamasi dengan menghambat aktivasi diferensiasi Th naïve ke Th-2 yang menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi antara lain IL-4. Pada penelitian ini peneliti gagal menunjukkan efek Omega 3 terhadap penurunan IL-4. Beberapa kemungkinan penyebab adalah peneliti tidak melakukan pengukuran kadar DHA ataupun EPA di darah, sehingga tidak diketahui seberapa kadar DHA dan EPA sebelum perlakuan, tidak melakukan pengaturan pola makan subjek penelitian, tidak melakukan penyamaan stastus kontrol asma subjek penelitian yang berpengaruh pada terapi standar yang sama. Pengukuran dan interpretasi efek Omega 3 dipengaruhi oleh distribusi di jaringan, besar sampel, tipe dan dosis Omega 3 dan heterogenasi penderita asma.²⁰

Pada penelitian ini terjadi kenaikan VEP₁, tetapi tidak signifikan. Penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Mickleborough dkk pada tahun 2006 secara *RCT, double-blind, crossover, placebo controlled trial* terhadap 16 orang penderita asma dengan rerata umur 23 ± 1,6 tahun dengan pemberian Omega 3 yang terdiri dari 3,2 gram EPA and 2,0 gram of DHA selama 3 minggu menunjukkan adanya perbaikan fungsi paru.²¹ Omega 3 meningkatkan VEP₁ menunjukkan adanya perbaikan obstruksi saluran napas. Kenaikan VEP₁ yang tidak signifikan pada penelitian ini bisa karena tidak semua subjek penelitian menggunakan obat standar yang sama, sehingga efek antiinflamasi terhadap perbaikan fungsi paru berbeda-beda. Yang kedua peneliti tidak memeriksa faktor pencetus, riwayat alergi, serta adanya riwayat asma pada keluarga pada subjek penelitian dan tidak memeriksa sitokin-sitokin inflamasi lain selain IL-4 yang dimungkinkan tinggi pada beberapa subjek penelitian.

KESIMPULAN

Terdapat peningkatan kadar IL-4 serum penderita asma setelah pemberian Omega 3. Didapatkan peningkatan VEP₁ yang tidak signifikan setelah pemberian Omega 3.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Balai penerbit FK UI. Jakarta. 2006.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. GINA. Executive Committe University of Cape Town Lung Institute. Cape Town. 2015.
3. Schubert R, Kitz R, Beermann C, Rose MA, Lieb A, Sommerer PC, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in asthma after low-dose allergen challenge. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;148:321-9.
4. Mickleborough TD. Omega 3 fatty acids: a potential future treatment for asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2013;7:577-80.
5. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Rev Immunol.* 2008;8:183-92.
6. Barnes JP. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The J of Clin Invest.* 2013;118:3546-56.
7. Maes T, Joos GS, Brusselle GG. Targeting interleukin-4 in asthma: lost in translation?. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;47:261-70.
8. Madan D, Singal P, Kaur H. Spirometri evaluation of pulmonary function test in bronchial asthma patient. *Journal of exercise science and physiotherapy.* 2010;6:106-11.
9. Pastual RM, Johnson JJ, Peters SS. Asma: Clinical presentation and management. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. Editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorder.* 4th ed. Mc Graw-Hill. New York. 2008. p. 815-36.
10. Oddy WH, de Klerk NH, Kendall GE, Mihrshahi S, Peat JK. Ratio of Omega-6 to Omega 3 fatty acids and childhood asthma. *J Asthma.* 2004;41:319-26.
11. Verlengia R, Gorja'o R, Kanunfre CC, Bordin, S, De Lima TM, Martins EF, et al. Comparative effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on proliferation, cytokine production, and pleiotropic gene expression in Jurkat cells. *J Nutrit Biochem.* 2004;15:657-65.
12. Wendell SG, Baffi C, Holguin F. Fatty acids, inflammation, and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1255-64.
13. Stefánsdóttir A. The effects of the Omega 3 fatty acid eicosapentaenoic acid on dendritic cells and their ability to stimulate CD4+ T cells in vitro. Master of Science thesis. University of Iceland. 2011.
14. Riptayani, FI. Tingkat konsumsi ikan warga solo rendah. Joglo Semar. 2013. [cited September 22th 2015] Available: <http://www.edisicetak.joglosemar.co/berita/tingkat-konsumsi-ikan-warga-solo-rendah-143780.html>.
15. Nakajima H, Takatsu K. Role of cytokines in allergic airway inflammation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;142:265-73.
16. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology.* 7th ed. Philadelpia, Elsevier Inc. 2012. p. 225-42.
17. Karnen GB, Rengganis I. *Imunologi dasar.* Edisi ke-2. Balai penerbit FK UI. Jakarta. 2009.
18. Shaheen M, Mahmoud M, Elshinaway D. Oral polyunsaturated fatty acid supplementation as adjuvant therapy for asthmatic children. European Respiratory Society Annual Congress 2012.
19. Schuster GU, Bratt JM, Jiang X, Pedersen TL, Grapov D, Adkins Y et al. Dietary Long-Chain Omega 3 Fatty Acids Do Not Diminish Eosinophilic Pulmonary Inflammation in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;50:626-36.
20. Kitz R, Rose MA, Schubert R, Beermann C, Kaufmann A, Bohles HJ et al. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and bronchial inflammation in grass pollen allergy after allergen challenge. *Res Med.* 2010;104:1793-98.
21. Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest.* 2006;129:39-49.