



Tinjauan Pustaka

## POTENSI HERBAL SEBAGAI IMMUNOMODULATOR

### *THE POTENTIAL OF HERBS AS IMMUNOMODULATORS*

*Ira Cinta Lestari<sup>a</sup>*

<sup>a</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara, Jl.STM No.77 Medan

#### Histori Artikel

Diterima:  
27 Januari 2021

Revisi:  
28 Januari 2021

Terbit:  
29 Januari 2021

#### ABSTRAK

Artikel ini membahas tentang perananan herbal sebagai immunomodulator, yaitu sebagai substansi yang dapat menstimulasi, mensupresi atau memodulasi berbagai komponen dalam sistem imun baik sistem imun bawaan maupun sistem imun adaptif. Dari berbagai penelitian ditemukan bahwa herbal mampu mempengaruhi sel-sel dalam sistem imun, antibodi dan sitokin yang diproduksi, berperan dalam apoptosis sel, penyakit autoimun dan sebagainya. Potensi herbal sebagai pelengkap terapi dan immunomodulator diharapkan sesuai dengan target yang diinginkan. Selain itu, kewaspadaan akan kemungkinan efek samping dan interaksi yang ditimbulkan herbal sangat penting untuk ditingkatkan.

#### Kata Kunci

Herbal, Immunomodulator

#### ABSTRACT

*This article discusses the role of herbs as immunomodulators, namely as substances that can stimulate, suppress or modulate various components of the immune system, both the innate immune system and the adaptive immune system. From various studies, it was found that herbs can affect cells in the immune system, produced antibodies and cytokines, play a role in cell apoptosis and autoimmune diseases. The potential of herbs as a complement to therapy and immunomodulators is expected to be in accordance with the desired target. In addition, awareness of possible side effects and interactions caused by herbs is very important to be increased.*

#### Korespondensi

Tel. 08196029417

Email:

[iracinta.lestari@fk.uisu.ac.id](mailto:iracinta.lestari@fk.uisu.ac.id)

## **PENDAHULUAN**

Industri farmasi telah memproduksi berbagai macam obat sintetis untuk menangani penyakit. Namun, muncul pula berbagai masalah seperti adanya efek samping yang besar, resistensi obat anti mikroba dan harga yang mahal dari obat sintetis tersebut sehingga sebagian masyarakat tidak dapat membelinya. Pada saat ini, penelitian menggunakan bahan herbal mendapat perhatian di seluruh dunia karena bahan alami tersebut mudah diperoleh, memiliki berbagai manfaat khusus dan relatif aman untuk digunakan. Berbagai penelitian untuk mengetahui aktifitas biologis dari herbal telah dilakukan untuk membuktikan efikasi dan peran kemoterapinya terhadap berbagai macam penyakit seperti penyakit kanker, kondisi hiperglikemia pada penyakit diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, penyakit pada hepar, arthritis, ulkus peptikum, sebagai anti mikroba, antioksidan dan immunomodulator.

Artikel ini membahas tentang peranan herbal sebagai immunomodulator, yaitu sebagai substansi yang dapat menstimulasi, mensupresi atau memodulasi berbagai komponen dalam sistem imun baik sistem imun bawaan maupun sistem imun adaptif. Dari berbagai penelitian ditemukan bahwa herbal mampu mempengaruhi sel-sel dalam sistem imun, antibodi dan sitokin yang diproduksi, berperan dalam apoptosis sel, penyakit autoimun dan sebagainya. Artikel ini diharapkan dapat ini dapat menambah wawasan mengenai herbal sebagai pelengkap terapi dan immunomodulator sesuai dengan target yang diinginkan serta meningkatkan kewaspadaan

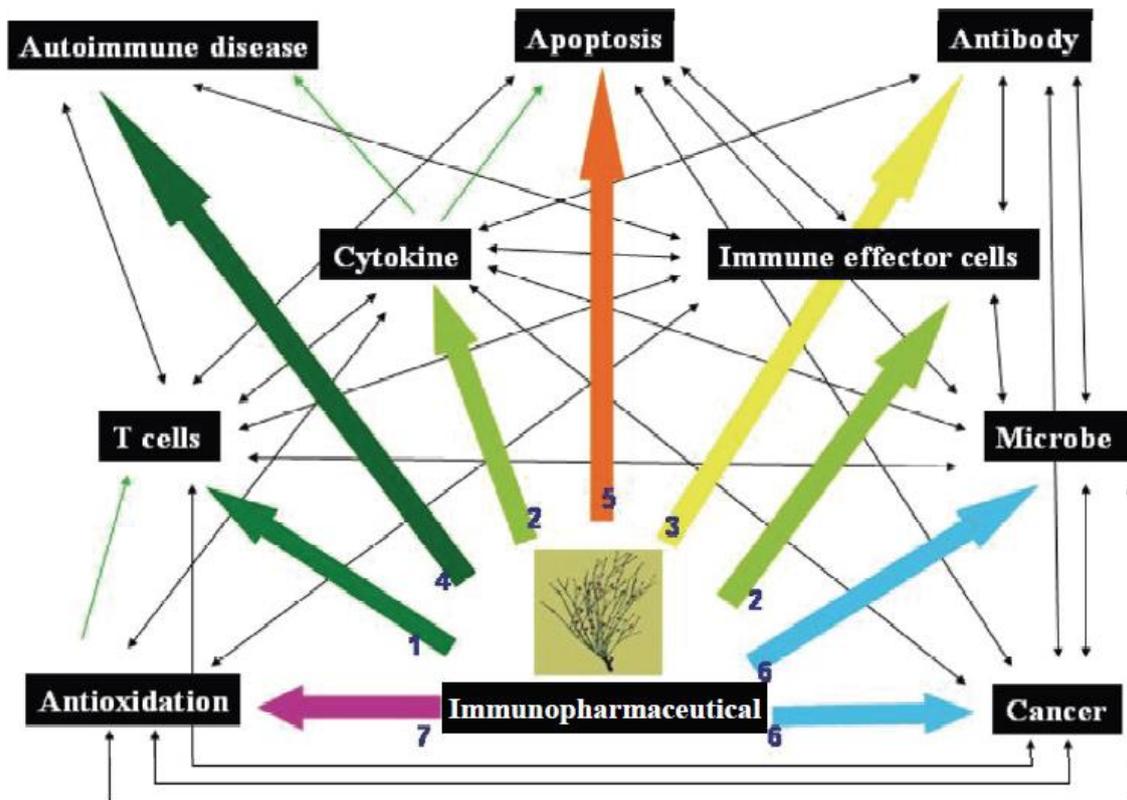
akan kemungkinan efek samping dan interaksi yang ditimbulkan herbal.

## **IMMUNOMODULATOR**

Sistem imun merupakan sistem pertahanan tubuh terhadap berbagai patogen seperti virus, bakteri, parasit, jamur serta sel-sel tumor. Sistem imun dapat mengenali dan membunuh patogen melalui mekanisme sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Meskipun demikian, patogen dan sel tumor juga memiliki kemampuan untuk melakukan perlawanan terhadap sistem imun sehingga dibutuhkan suatu substansi dari luar untuk membantu meningkatkan kinerja dan mencegah dampak patologis dari sistem imun. Immunomodulator adalah substansi biologis atau sintetis yang dapat menstimulasi, mensupresi atau memodulasi berbagai komponen dalam sistem imun baik sistem imun bawaan maupun sistem imun adaptif.<sup>1</sup> Selain obat atau bahan sintetis, sumber immunomodulator dapat berasal dari bahan alami atau herbal.

## **EFEK HERBAL TERHADAP SISTEM IMUN**

Dari berbagai penelitian tentang peranan herbal sebagai immunomodulator dapat dipaparkan mengenai berbagai efek yang bisa ditimbulkan dengan pemberian herbal terhadap sistem imun. Tanaman herbal dapat memberikan efek terhadap sel T, efek terhadap sitokin, efek terhadap sel-sel efektor lainnya seperti makrofag, neutrofil, monosit, sel B dan sel mast, efek terhadap antibodi, efek terhadap penyakit automimun, efek terhadap sel kanker, efek anti mikroba dan antioksidan (Gambar 1).



Gambar 1. Berbagai efek pada mekanisme imunomodulator yang saling berinteraksi baik secara langsung maupun tidak langsung. Terdapat tujuh efek yang utama yaitu (1) efek terhadap sel T, (2) efek terhadap sitokin dan sel efektor lainnya, (3) efek terhadap produksi antibodi, (4) herbal digunakan pada penyakit autoimun, (5) efek pada apoptosis, (6) anti mikroba dan anti kanker, (7) efek antioksidan. Tanda panah menunjukkan efek memiliki kaitan baik positif maupun negatif.<sup>2</sup>

Berbagai macam bahan aktif dalam herbal yang diduga dapat memodulasi sistem imun adalah polisakarida, flavonoid (*baicalen*, *baicalin*, *luteolin monoterpenoids* seperti *linalool*, *triterpenoids* seperti *oleanolic acid*) dan *phenolics* (*caffeic acid*, *vannilic acid*, *chlorogenic acid*, *ferulic acid*, *coumaric acid*).<sup>1-3</sup> Peranan herbal sebagai imunomodulator dapat bersifat immunosupresif maupun immunostimulan. Sebagai contoh ekstrak hidroalkohol *Hibiscus rosa* memiliki efek immunostimulan sedangkan ekstrak etanol *Cleome gynandra* memiliki efek immunosupresan.<sup>4</sup> Ekstrak metanol *Euophorbia cheiradenia* memiliki efek stimulasi terhadap limfosit.

Ekstrak metanol *Clerodendrum phlomidis* dan *Premna Intergrifolia* meningkatkan titer antibodi dan respon imun bawaan.<sup>5</sup>

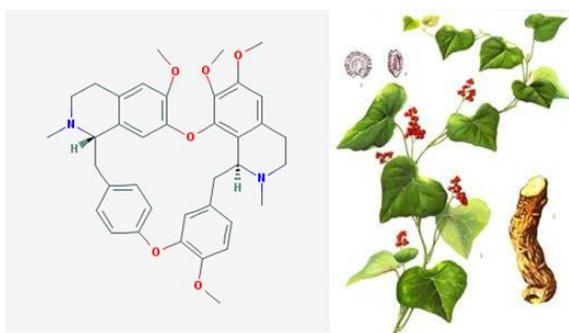
Dosis yang diberikan dapat mempengaruhi efek immunomodulator dari herbal. Sebagai contoh ekstrak *Nerium oleander* menstimulasi sistem imun seluler dan produksi antibodi pada dosis 50 mg/kg, sedangkan pada dosis 75 mg/kg efeknya menginhibisi produksi antibodi dan aktifitas fagositosis.<sup>6</sup>

### EFEK HERBAL TERHADAP SEL T

Sel T berperan penting dalam regulasi respon imun sehingga modulasi pada aktivasi dan inhibisi sel T diperlukan untuk menangani penyakit yang berkaitan dengan sistem imun.

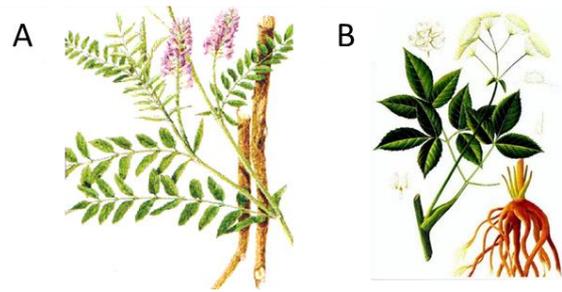
Berikut adalah senyawa aktif dari herbal yang mempunyai efek modulasi terhadap sel T. *Tetrandrine* adalah alkaloid *bis-benzylisoquinoline*, merupakan salah satu molekul dari herbal tradisional Cina dan Jepang, yang bersifat immunosupresan terhadap proliferasi sel T, sekresi IL-2 yang merupakan co-stimulator dari aktivasi sel T dan CD71 yang merupakan antigen untuk aktivasi sel T. *Tetrandrine* dapat diisolasi dari *Stephania tetrandra* (Gambar 2).<sup>2</sup>

*Dang-Gui-Bu-Xai-Tang (DGBXT)* adalah gabungan dari akar *Angelica sinensis* (*Dang Gui*) dan akar *Astragali membranaceus* (*Bu Xai Tang*), mengandung bahan aktif polisakarida, flavonoid dan saponin, merupakan herbal tradisional Cina yang digunakan untuk modulasi aktifitas limfosit pada pasien kanker setelah kemoterapi dan radio terapi (Gambar 3). Terjadi aktivasi sel T oleh phytohemagglutinin, mitogen yang berasal dari herbal.<sup>2,7</sup> Kandungan polisakarida arabinogalactans dari *Larix occidentalis* (*western larch*) mampu meningkatkan proliferasi limfosit CD8+ dan IgG dalam respon terhadap vaksinasi pneumococcal.<sup>3</sup>



Gambar 2. Struktur kimia *Tetrandrine*  $C_{38}H_{42}N_2O_6$  yang diisolasi dari tanaman *Stephania tetrandra* yang merupakan agent immunosupresif dengan berbagai mekanisme aksi

yaitu sitotoksik dengan menghambat sintesis DNA dan inhibisi aktivasi sel Th, interleukin dan sitokin.



Gambar 3. *Angelica sinensis* (*female ginseng*) (A) dan *Astragalus membranaceus* (B). Akar *Angelica sinensis* biasa digunakan pada gangguan menstruasi, dismenore dan gejala menopause. Akar *Astragali membranaceus* biasa digunakan untuk mengembalikan fungsi sistem imun setelah kemoterapi dan radioterapi.<sup>7</sup>

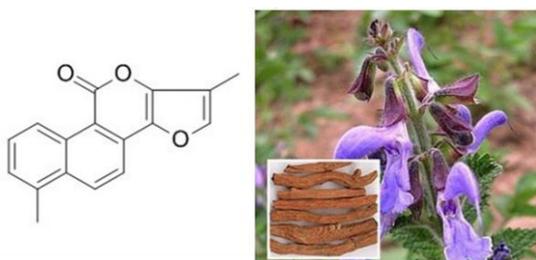
### EFEK HERBAL TERHADAP PRODUKSI SITOKIN DAN SEL IMUN EFEKTOR LAINNNYA

Sitokin adalah protein atau glikoprotein ekstraseluler yang berperan sebagai regulator interselular dan *mobilizer*. Sitokin terbagi dalam beberapa jenis seperti interleukin, interferon dan kemokin berdasarkan struktur homolog dan reseptornya. Sitokin berperan dalam sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif, pertumbuhan sel, kematian sel, angiogenesis dan perbaikan jaringan. Sekresi sitokin oleh sel berinti merupakan respon terhadap suatu stimulus.<sup>8</sup>

Hubungan antar sitokin meregulasi perkembangan dan fungsi dari sel-sel dalam sistem imun. Sel T memiliki peran yang dominan dan merupakan sumber utama dari berbagai macam sitokin. Produksi sitokin diregulasi secara spesifik oleh interaksi antar sel dan diferensiasi sel T. Terdapat 2 jenis diferensiasi sel T berdasarkan produksi sitokinnya yaitu: IL-2 dan IFN- $\gamma$  diproduksi

oleh sel Th1. Sedangkan Th2 memproduksi IL-4, IL-5 dan IL-10. Th1 dan Th2 dapat menjadi target aktivasi dan supresi dari herbal. Efek imunomodulator dari herbal juga dapat terlihat pada sel imun efektor lainnya seperti makrofag, monosit, sel B, neutrofil dan sel mast.<sup>2</sup>

NFkB merupakan salah satu faktor dalam efek immunosupresif yang dimediasi pigmen dari teh. Sekresi sitokin oleh Th1 (IL-2 dan IFN- $\gamma$ ) dan Th2 (IL-4 dan IL-10) meningkat dengan pemberian biji *Canavalia ensiformis* dan teh *Yi-fey Ruenn-hou (YR)* yang terdiri atas akar licorice, American ginseng, akar *Paeoniae alba* dan teh hijau.<sup>2</sup> Sedangkan Tanshinlactone A dari *Salvia miltiorrhiza Bunge* (Tanshen) menurunkan ekspresi gen IL-2 dan IFN- $\gamma$  (Gambar 4).<sup>9</sup>



Gambar 4. Struktur kimia *Tanshinlactone*  $C_{17}H_{12}O_3$  yang diisolasi dari akar tanaman *Salvia miltiorrhiza Bunge*. *Tanshinlactone* bersifat immunosupresif dan memiliki aktifitas anti kanker.<sup>9</sup>

*Fangchinoline* dan *isotetrandrine* merupakan analog *tetrandrine*, alkaloid tumbuhan, merupakan bahan aktif dari akar *Stephaniae tetrandrae* yang digunakan pada rheumatoid arthritis, mampu menghambat produksi IL-1 and TNF- $\alpha$  melalui regulasi ekspresi *mRNA gene* yang mengkode sitokin tersebut. *Stephaniae tetrandrae* dan *Fissistigma oldhamii* juga dapat memblokir jalur sinyal

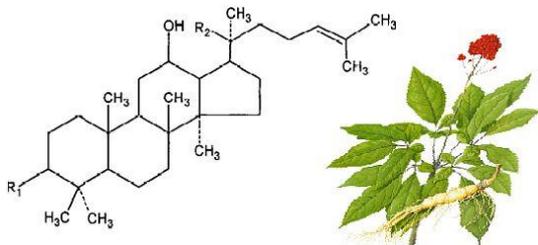
sitokin. Tentadine juga dapat menghambat produksi TNF $\alpha$  oleh monosit.<sup>2</sup>

Akar *Astragalus membranaceus*, mengandung polisakarida, flavonoid dan saponin, dapat menurunkan kadar IL-6 proinflamasi pada manusia, digunakan pada penyakit kardiovaskular dengan simptom sesak nafas dan edema yang mengalami peningkatan IL-6 dan C-reaktif protein.<sup>1,8</sup> *Allium sativum (garlic)* dengan bahan aktif utama allicin (sulfur) serta flavonoid, dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi IL-6, IL-1, TNF dan IL-8 serta meningkatkan IL-10 yang anti inflamasi. IL-1 diduga terlibat dalam destruksi sel  $\beta$  pankreas sehingga garlic juga memiliki efek anti diabetic.<sup>8</sup>

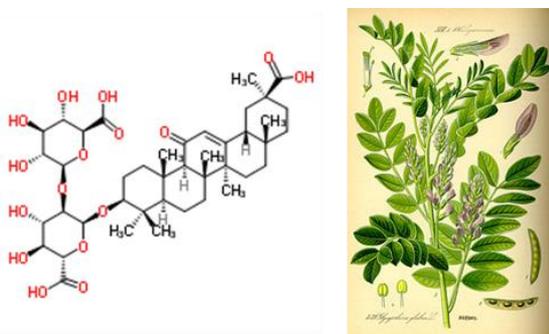
Ekstrak *Panax ginseng* mengandung *triterpene glycoside* atau saponin yang merupakan ginsenosides (Gambar 5). Bahan aktif nya adalah asam amino, alkaloid, fenol, protein, polipeptida, vitamin B1 dan B2.<sup>1,10</sup> Herbal ini dapat mempengaruhi axis hypothalamus-pituitary-adrenal dan sistem imun yaitu meningkatkan fagositosis, aktifitas sel NK, produksi interferon. Akar ginseng juga dapat mempengaruhi jumlah monosit dan leukosit di darah tepi.<sup>1,2</sup>

Licorice merupakan akar dari tanaman *Glycyrrhiza glabra*, mengandung *triterpenoids* seperti *glycyrrhizin* dan *aglycone glycyrrhizic acid*, berbagai *polyphenols* dan polisakarida (Gambar 6). Licorice memiliki efek terapi sebagai anti inflamasi, anti viral, anti ulcer dan anti kanker.<sup>1,2</sup> Akar *Paeoniae alba*, herbal tradisional Cina bernama *Paeonia lactiflora pallas*, mengandung bahan aktif *paeniflorin* yang memiliki efek anti pertumbuhan sel kanker (Gambar 7). Selain itu dapat mempengaruhi

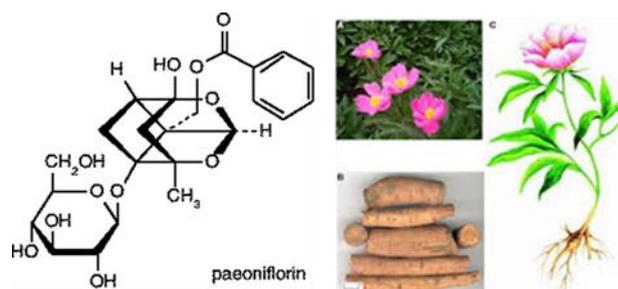
jumlah monosit dan leukosit di darah tepi.<sup>2</sup> Derivat *Epicatechin*, disebut juga *polyphenols* merupakan bahan aktif pada teh hijau, memiliki efek anti kanker, antioksidan dan anti inflamasi dengan menurunkan produksi IL-2 (Gambar 8). Antioksidan alami atau komponen *phenolic* banyak dikandung dalam buah dan herbal seperti *terpenoid*.<sup>2</sup>



Gambar 5 : Struktur kimia *Ginsenosides* yang diisolasi dari akar tanaman *Panax ginseng*. *Panax ginseng* merupakan herbal famili *Araliaceae* yang mampu meningkatkan aktifitas sel imun efektor, penyakit kardiovaskular dan sistem saraf pusat.

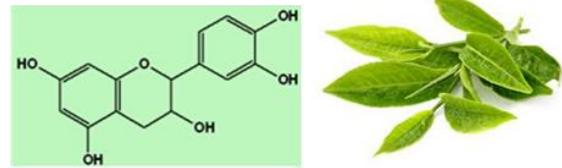


Gambar 6 : Struktur kimia *Glycyrrhizin* C<sub>42</sub>H<sub>26</sub>O<sub>16</sub> yang diisolasi dari akar tanaman *Licorice (Glycyrrhiza glabra)* *Glycyrrhizin* memiliki rasa yang manis, digunakan untuk mencegah kerusakan sel hati pada hepatitis virus yang kronis dan sirosis hepatitis.



Gambar 7. Struktur kimia *Paeoniflorin* yang diisolasi dari akar *Paeoniae alba*, digunakan

sebagai analgesik, anti inflamasi, anti spasmodik, antikoagulan, terapi amenorrhoea, dysmenorrhoea, dementia, headache, vertigo, liver disease dan alergi.<sup>7</sup>



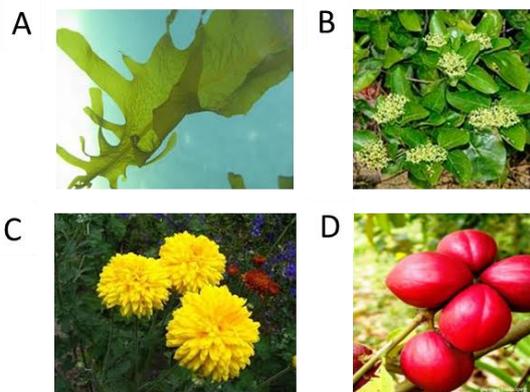
Gambar 8. Struktur kimia *Epicathenin* C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> yang terkandung dalam teh hijau *Epicathenin* dapat memengaruhi sitokin dalam sistem imun serta bermanfaat sebagai antioksidan.

Polisakarida *fucoidans* dari *Undaria pinnatifida* (wakame), semacam rumput laut, dapat meningkatkan ekspresi *stromal-derived factor-1*, IFN-g, sel CD34+ dan ekspresi CXCR4 pada sel CD34+ serta menurunkan leukosit dan limfosit darah (Gambar 9).<sup>3</sup> Ekstrak metanol dari akar *Premna Intergrifolia* mengandung *mono-, di-, tri-terpene hydrocarbon* dan *acteoside*, mampu menghambat *cyclooxygenase 1 (COX-1)*, mereduksi edema, memiliki efek anti histamin, anti inflamasi dan antioksidan.<sup>11,12</sup>

*Chrysanthemi Flos*, bunga dari *Chrysanthemum indicum* atau *C. morifolium*, mengandung *borneol, camphor, chrysanthenone, cosmosiin, apigenin, quercitrin, luteolin, thymol, heneicosane, tricosane* dan *hexacosane*. *Chrysanthemi Flos* meregulasi produksi *nitric oxide (NO)* oleh makrofag dan mencegah kerusakan akibat produksi NO yang berlebihan (Gambar 9).<sup>13</sup>

Ekstrak dari buah *Phaleria macrocarpa* (mahkota dewa) mengandung bahan aktif phalerin, memberikan perlindungan terhadap ulkus gaster pada mencit dengan peningkatan pH gaster, produksi mukus, peningkatan mediator

inflamasi PGE2 dan TGF1 $\beta$  dan penurunan TNF  $\alpha$  (Gambar 9).<sup>14</sup>



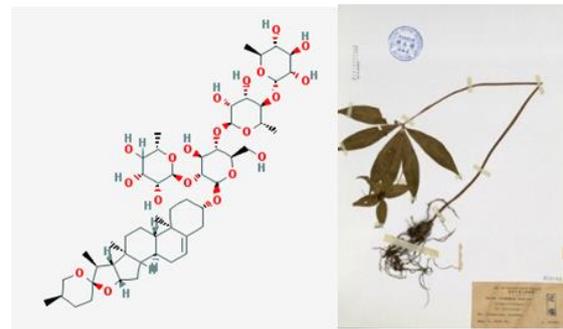
Gambar 9. *Undaria pinnatifida* (A), *Premna Intergrifolia* (B), *Chrysanthemum indicum* (C) dan *Phaleria macrocarpa* (D). Keempat herbal berikut bersifat imunoprotektif, melakukan modulasi terhadap sitokin dan sel efektor sehingga tidak terjadi kerusakan yang berlebihan akibat kerja dari sistem imun.

### EFEK HERBAL TERHADAP PRODUKSI ANTIBODI

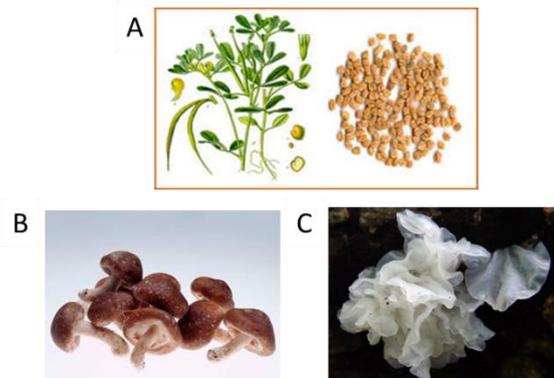
Antibodi dalam sistem imun dapat mengidentifikasi dan menetralkan patogen. Namun, dapat juga menyerang sel normal pada penyakit autoimun. Maka diperlukan regulasi dari antibodi menggunakan herbal. *Fun-boi* (*Stephania tetrandra*), mengandung *tetrandrine*, herbal tradisional anti rematik, dapat mereduksi antibodi anti-kolagen tipe II, memiliki efek anti inflamasi dan anti alergi, digunakan pula pada silicosis dan penyakit autoimun.<sup>2</sup>

*Formosanin-C*, suatu *diosgenin saponin*, diisolasi *Paris formosana Hayata* (*Liliaceae*), dapat menghambat produksi antibodi pada uveitis akibat autoimun yang diinduksi antigen S pada marmut (Gambar 10). Ekstrak *Trigonella foenum graecum* (*fenugreek*), mengandung *4-hydroxyisoleucine* (*4-HI*), *trigonelline*,

*galactomannan*, *flavonoid*, *carotenoid*, *coumarins*, *protein*, *saponin*, dan *lipids*, dapat menstimulasi respon sistem imun humoral ada menciit secara signifikan. Ekstrak polisakarida dari jamur *Lentinus edodes* (*Shiitake*), *Tremella fuciformis* dan herbal *Astragalus membranaceus* meningkatkan produksi IgA, IgM dan IgG pada ayam (Gambar 11).<sup>2</sup>

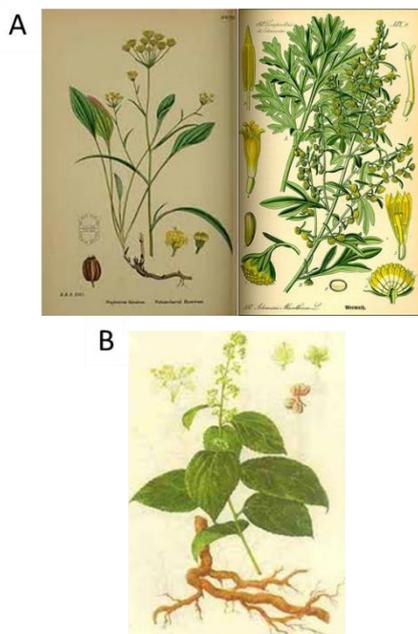


Gambar 10. Struktur kimia *Formosanin-C* C<sub>51</sub>H<sub>82</sub>O<sub>20</sub> yang diisolasi dari tanaman *Paris formosana* Hayata. *Formosanin C* bersifat immunosupresif dengan menekan produksi antibodi.



Gambar 11. *Trigonella foenum graecum*, *Lentinus edodes* dan *Tremella fuciformis*. Biji dari *Trigonella foenum graecum* (*fenugreek*) (A) biasa dimanfaatkan sebagai rempah. *Lentinus edodes* (*shiitake*) (B) dan *Tremella fuciformis* (*snow fungus*) (C) adalah tanaman jamur. Ketiganya biasa dikonsumsi oleh masyarakat dan mempunyai efek stimulan terhadap produksi antibodi pada sistem imun humoral.

Fraksi *pectic* polisakarida (BR-2) dari akar *Bupleurum falcatum* dapat menstimulasi limfosit, menurunkan *adheren* sel dan meningkatkan subpopulasi sel limfosit yang memiliki CD25+ dan IgM permukaan. Artemisin adalah anti malaria yang diisolasi dari herbal Cina *Artemisia annua*, menunjukkan supresi dari sistem imun humoral. Ekstrak chloroform dari *Tripterygium wilfordii*, mengandung triptolide, herbal tradisional yang bersifat immunosupresif, menghambat sistem imun seluler dan produksi antibodi pada arthritis yang diinduksi kolagen tipe II (Gambar 12).<sup>2</sup>

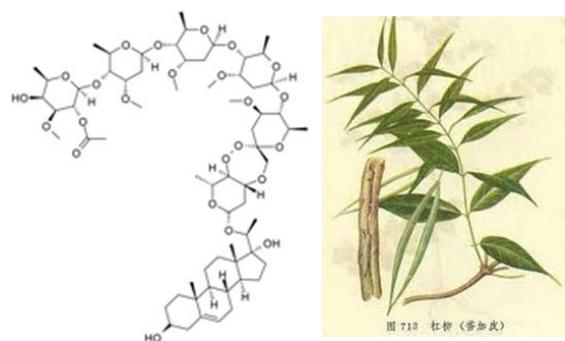


Gambar 12. *Bupleurum falcatum*, *Artemisia annua* dan *Tripterygium wilfordii*. *Bupleurum falcatum* (A) bersifat immunostimulan terhadap sistem imun humoral sedangkan *Artemisia annua* (B) dan *Triperuygium wilfordii* bersifat immunosupressan terhadap sistem imun humoral.

## EFEK HERBAL TERHADAP PENYAKIT AUTOIMUN

*Periplocoside E* (PSE), suatu *pregnane glycoside*, bersifat immunosupresif, digunakan pada rheumatoid arthritis, teridentifikasi pada

herbal tradisional Cina *Periploca sepium Bge* (Gambar 13). PSE menekan reaksi hipersensitifitas tipe lambat dan respon imun adaptif pada mencit, menekan proliferasi dan produksi sitokin Th1 (IL-2 and IFN- $\gamma$ ). PSE juga menghambat proliferasi sel T yang diinduksi anti-CD3, aktivasi IL-2R (CD25), produksi IFN- $\gamma$  dan IL-2 pada tingkat transkripsi. PSE secara spesifik dan signifikan menghambat aktivasi ERK dan JNK.<sup>15</sup>



Gambar 13. Struktur kimia *Periplocoside-E* yang diisolasi dari tanaman *Periploca sepium Bge* digunakan sebagai anti alergi dan penyakit auto imun.<sup>15</sup>

## EFEK HERBAL TERHADAP APOPTOSIS

Defek pada mekanisme apoptosis sel berperan pada progresifitas suatu penyakit. Apoptosis merupakan proteksi alamiah pada embriogenesis, pada organ thymus untuk mengeliminasi sel T yang tidak fungsional dan proteksi terhadap invasi sel-sel inflamasi. Apoptosis berbeda dengan nekrosis. Apoptosis tidak menginduksi respon inflamasi karena tidak adanya kebocoran sel. Terapi yang berkaitan dengan apoptosis pada sistem imun dapat bertujuan untuk melakukan aktivasi atau inhibisi program apoptosis pada sel-sel efektor.<sup>2</sup>

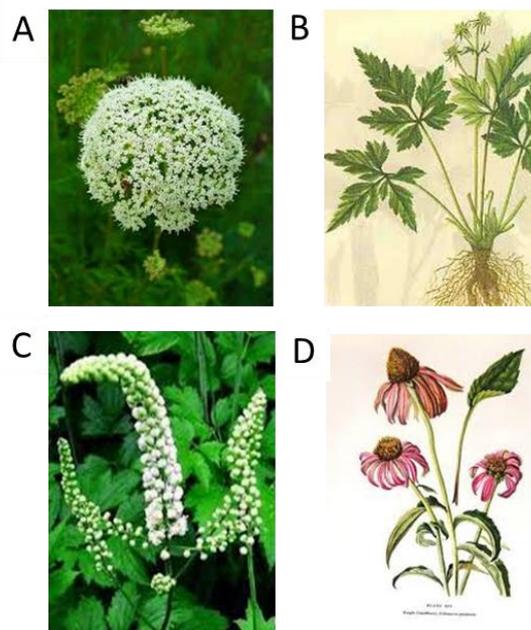
*Shen-Mai*, herbal tradisional Cina, terdiri atas *red ginseng* and *Ophiopogon*. Bahan

aktifnya adalah ginsenoside dan saponin. *Shen-Mai* dapat melindungi apoptosis dari makrofag peritoneal yang diinduksi lipopolisakarida pada mencit. Sedangkan curcumin dapat menghambat apoptosis yang diinduksi kemoterapi pada kanker payudara manusia sehingga konsumsi curcumin harus dibatasi pada penderita kanker payudara. *Tripterygium wilfordii*, mengandung *triptolide*, herbal Cina anti rematik dapat menginduksi apoptosis seluler terkait dengan TNF. *Tetradine* juga dapat menginduksi apoptosis seluler yang defek pada penyakit autoimun.<sup>2</sup>

#### EFEK HERBAL SEBAGAI ANTI MIKROBA DAN ANTI KANKER

*Cnidium monnieri* mengandung *coumarin*, *volatile oil*, *monoterpene polyols* dan *glucides* memiliki aktifitas anti tumor dengan meningkatkan fungsi sistem imun (Gambar 14).<sup>16</sup>. *Ching-Wei-San* yang terdiri atas rhizoma *Coptidis*, akar *Angelicae sinensis*, rhizoma *Rehmanniae radixet*, korteks *Moutan radiceis* dan *Cimicifuga foetida*, memiliki efek anti bakteri yang sebanding dengan Tetrasiklin, melakukan upregulasi pada IL-2, IL-4 dan TNF $\alpha$  dan *down regulasi* IFN- $\gamma$ .<sup>17</sup>. *Caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) dapat menghambat transformasi virus dan onkogen pada sel tumor rodentia dan manusia. CAPE memblok aktivasi NF $\kappa$ B oleh TNF. CAPE juga berperan sebagai inhibitor lipoxigenase inhibitor, antioksidan dan anti inflamasi. CAPE terkandung dalam propolis dan madu lebah.<sup>2</sup> Ekstrak akar *Echinacea purpurea* memiliki meningkatkan jumlah sel NK yang berperan dalam eradikasi sel terinfeksi virus dan sel dan tumor (Gambar 14).

Kandungan bahan aktifnya adalah derivat *caffeic acid* (*caftaric acid*, *chlorogenic acid*, *echinacoside* dan *chichoric acid*), *alkamide* dan polisakarida.<sup>18</sup>



Gambar 14. *Cnidium monnieri* (A), Rhizoma *Coptidis* (B), *Cimicifuga foetida* (C) dan *Echinacea purpurea* (D) merupakan tanaman herbal yang dapat berperan sebagai anti mikroba, anti viral dan anti kanker dengan mempengaruhi sistem imun.

#### EFEK HERBAL SEBAGAI ANTIOKSIDAN

Akar *Stephaniae tetrandrae*, mengandung tetrandrine, secara efektif menghilangkan anion superoksid, menghambat aktifitas *hexose-monophosphate* pada neutrofil melalui modulasi protein G dan menghambat produksi *nitric oxide* yang merupakan mediator inflamasi pada makrofag (Huang *et al*, 2008). Ginsenoside merupakan komponen utama *American Ginseng* dapat meningkatkan sistem saraf pusat dan sistem imun, menjaga status oksidatif yang optimal untuk melawan penyakit kronis dan penuaan.<sup>1,2</sup>

Akar licorice mengandung, *glycyrrhizin* memiliki efek hepatoprotektif dengan

menginhibisi sitotoksis sistem imun terhadap hepatosit dan NFkB yang mengaktifasi sitokin proinflamasi pada hepar. <sup>1,2</sup> *Epigallocatechin-3-gallate, polyphenol* teh hijau dapat menginhibisi efek katabolik yang diinduksi IL-1 $\beta$  pada osteoarthritis kondrosit bergantung pada aktifitas JNK.  *$\beta$ -glycyrrhetic acid* merupakan inhibitor potensial terhadap jalur classic pada aktifasi komplemen. *Acidic polysaccharide* yang diisolasi dari akar *Paeonia lactiflora pallas* menunjukkan potensiasi aktifitas sistem *reticuloendothelial* pada *carbon clearance test* dan aktifitas anti komplemen. *Panax ginseng* dapat melakukan modulasi mekanisme sistem imun terhadap rangsangan *inducible nitric oxide synthase*.<sup>2</sup>

## MASALAH DALAM PENGGUNAAN HERBAL

Investigasi efek samping dan interaksi obat herbal sulit untuk dilakukan karena sangat bervariasi komposisi yang terkandung dalam formulasi suatu herbal serta jumlah pasti dari kandungan produk tidak teridentifikasi dengan baik. Secara umum herbal dapat ditoleransi oleh tubuh dengan baik sehingga efek samping yang muncul biasanya ringan dan *reversible*. Meskipun demikian, terdapat berbagai interaksi herbal dengan obat yang pernah dilaporkan.

Efek samping yang biasa muncul adalah mual, diare, euforia, insomnia, sakit kepala, hipertensi, hipotensi, mastalgia dan perdarahan vagina. Sebagai contoh *Panax ginseng* dapat berinteraksi dengan kafein menyebabkan hipertensi dan menurunkan konsentrasi alkohol dalam darah, menurunkan efektifitas warfarin, penggunaan *panax ginseng* bersama inhibitor

*phenelzine* dapat mengakibatkan simptom menyerupai manik.<sup>2,19</sup>

Kontraindikasi penggunaan herbal biasanya terkait dengan dosis yang terlalu tinggi dan penggunaan jangka panjang. Herbal tertentu juga dapat mengakibatkan hipoglikemia sehingga hati-hati apabila digunakan pada pasien diabetes dengan pemberian insulin. Produk herbal juga hati-hati apabila diberikan pada wanita hamil dan menyusui sampai ada penelitian lebih lanjut untuk memastikan keamanan penggunaannya.<sup>2,20</sup>

## KESIMPULAN

Pengembangan produk herbal sebagai immunomodulator berkembang pesat. Herbal dapat mempengaruhi sistem imun bawaan maupun sistem imun adaptif. Herbal juga digunakan untuk mengatasi penyakit autoimun, mempengaruhi apoptosis, sebagai anti mikroba, anti kanker dan antioksidan. Penggunaan herbal disenangi karena berasal dari bahan alami yang mudah diperoleh dan relatif aman bagi tubuh. Meskipun demikian, monitoring perlu dilakukan agar tidak terjadi efek samping dan interaksi obat yang merugikan.

## REFERENSI

1. Das S, Bordoloi R, Newar N. A review on immune modulatory effect of some traditional medicinal herbs. *J Pharm Chem Biol Sci*. 2014;2(1):33–42.
2. Huang C-F, Lin S-S, Liao P-H, Young S-C, Yang C-C. The immunopharmaceutical effects and mechanisms of herb medicine. *Cell Mol Immunol*. 2008;5(1):23–31.
3. Ramberg JE, Nelson ED, Sinnott RA.

- Immunomodulatory dietary polysaccharides: a systematic review of the literature. *Nutr J*. 2010;9(1):1–22.
4. Kori ML, Gaur K, Dixit VK. Investigation of immunomodulatory potential of *Cleome gynandra* Linn. *Asian J Pharm Clin Res*. 2009;2(1):35–39.
  5. Gokani RH, Lahiri SK, Santani DD, Shah MB. Evaluation of immunomodulatory activity of *Clerodendrum phlomidis* and *Premna integrifolia* root. *Int J Pharmacol*. 2007;3(4):352–356.
  6. A Al-Badrani B, S Rhaymah M, I Al-Farwachi M. Acute toxicity of *Nerium oleander* aqueous leaf extract in rabbits. *Iraqi J Vet Sci*. 2008;22(1):1–4.
  7. WHO. *WHO monographs on selected medicinal plants*. Vol 2. World Health Organization; 1999.
  8. Spelman K, Burns JJ, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M. Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators. *Altern Med Rev*. 2006;11(2):128.
  9. Wu MH, Tsai WJ, Don MJ, Chen YC, Chen IS, Kuo YC. Tanshinlactone A from *Salvia miltiorrhiza* modulates interleukin-2 and interferon- $\gamma$  gene expression. *J Ethnopharmacol*. 2007;113(2):210–217.
  10. Leung KW, Wong AS-T. Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Chin Med*. 2010;5(1):1–7.
  11. Majumder R, Akter S, Naim Z, Al-Amin M, Alam MB. Antioxidant and anti-diabetic activities of the methanolic extract of *Premna integrifolia* bark. *Adv Biol Res (Rennes)*. 2014;8(1):29–36.
  12. Gokani RH, Lahiri SK, Santani DD, Shah MB. Evaluation of anti-inflammatory and antioxidant activity of *Premna integrifolia* root. *J Complement Integr Med*. 2011;8(1).
  13. Shin H-Y, Lee H-J, Lee Y-K, Lim S-C, Kim J-S. Modulatory effects of *chrysanthemi flos* pharmacopuncture on nitric-oxide (NO) production in murin macrophagy cells. *J pharmacopuncture*. 2012;15(1):29.
  14. Abood WN, Abdulla MA, Ismail S. Involvement of inflammatory mediators in the gastroprotective action of *Phaleria macrocarpa* against ethanol-induced gastric ulcer. *World Appl Sci J*. 2014;30:344–350.
  15. Zhu Y-N, Zhao W-M, Yang Y-F, et al. Periplocoside E, an effective compound from *Periploca sepium* Bge, inhibited T cell activation in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316(2):662–669.
  16. Zhou ZW, Liu PX. Progress in study of chemical constituents and anti-tumor activities of *Cnidium monnieri*. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China J Chinese Mater medica*. 2005;30(17):1309–1313.
  17. Lin S-J, Chen C-S, Lin S-S, et al. In vitro anti-microbial and in vivo cytokine modulating effects of different prepared Chinese herbal medicines. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(12):2078–2085.

18. Kumar KM, Ramaiah S. Pharmacological importance of *Echinacea purpurea*. *Int J Pharma Bio Sci.* 2011;2(4):304–314.
19. Cheng TO. Ginseng and other herbal medicines that interact with warfarin. *Int J Cardiol.* 2005;104(2):227.
20. Mok DKW, Chau F-T. Chemical information of Chinese medicines: A challenge to chemist. *Chemom Intell Lab Syst.* 2006;82(1–2):210–217.