

## **BAB 2**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tuberkulosis

##### 2.1.1 *Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri penyebab penyakit tuberkulosis dengan panjang 2-4  $\mu\text{m}$  dan lebar 0,2-0,5  $\mu\text{m}$ , berbentuk batang dan bersifat non-motil. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri obligat aerob sehingga kompleks *tuberculosis* ini selalu ditemukan pada lobus atas paru yang baik aerasinya, hal ini banyak ditemui pada kasus klasik tuberkulosis. Bakteri ini merupakan bakteri intraseluler fakultatif yang menginfeksi fagosit mononuklear (makrofag) dan memiliki waktu generasi lambat, yaitu 15-20 jam, merupakan karakteristik fisiologis yang berkaitan dengan virulensinya (Todar, 2002).

*Mycobacterium tuberculosis* dapat ditumbuhkan pada media Middlebrook, Lowenstein -Jensen dan Ogawa. Pada medium pertumbuhan, koloni *Mycobacterium tuberculosis* berukuran kecil dan berwarna buram dan tumbuh dalam 2-8 minggu.

*Mycobacterium tuberculosis* tidak diklasifikasikan sebagai bakteri Gram positif atau Gram negatif meskipun bakteri ini tidak memiliki karakteristik kimia dari kedua golongan tersebut karena bakteri ini mengandung peptidoklikan (*murein*) pada dinding selnya. Pada pengecatan Gram, *tuberculosis* menunjukkan

hasil Gram positif sangat lemah atau bukan merupakan Gram negatif (Warsa *et al.*, 1994; Todar, 2002).

*Species tuberculosis* diklasifikasikan sebagai bakteri tahan asam karena sifat impermeabilitasnya dengan pewarnaan dan pengecatan tertentu serta mampu mempertahankan warna saat dipanaskan dan diberi komponen organik yang bersifat asam. Satu metode pengecatan tahan asam untuk *Mycobacterium tuberculosis* adalah pengecatan Ziehl-Neelsen. Bakteri tahan asam terlihat berwarna merah pada latar belakang kontras (Todar, 2002).

### 2.1.2 Penyakit tuberkulosis

Penyebab penyakit tuberkulosis adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan umumnya menyerang makrofag alveolar paru manusia. Penyakit kronik ini berjalan dengan fase sembuh-kambuh yang berulang. Pada penderita tuberkulosis paru dewasa terjadi gejala batuk berdahak terus menerus selama lebih 3 minggu dan sering disertai dahak bercampur darah, sesak nafas dan nyeri di dada, badan lemah, nafsu makan dan berat badan menurun, rasa kurang enak badan (*malaise*), berkeringat malam dan demam (Ernst, 1998; Bohlon *et al.*, 2001)

Individu yang terpapar *tuberculosis*, sekitar 90 % berisiko terinfeksi, namun mereka tidak langsung menjadi sakit. Jika bakteri ini tidak dieradikasi, maka penyakit tuberkulosis akan berkembang di kemudian hari (Forbes *et al.*, 1998; Kaufman, 2002). Tuberkulosis dapat dicegah dan disembuhkan apabila sejak awal segera dilakukan diagnosis yang tepat dan cepat dengan diikuti pengobatan yang tepat pula. Melalui hal tersebut, maka diharapkan segera terjadi kesembuhan, penurunan morbiditas, mencegah terjadinya komplikasi atau

progresifitas, tidak memberi kesempatan infeksi laten (*dormant stage*) dan meniadakan resiko penularan. Dengan demikian ,tahap pertama yang sangat penting dalam usaha pengendalian tuberkulosis dimulai dengan penegakan diagnosis tuberkulosis (Perkins, 2002). Penyembuhan tidak mungkin terjadi secara spontan dengan segera setelah infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Pada penderita dengan gangguan sistem imun, setelah infeksi primer maka penyakit akan langsung berkembang , misalnya pada penderita tuberkulosis yang terinfeksi HIV, maka resiko berkembangnya penyakit dalam tahun-tahun berikutnya akan meningkat tergantung pada beratnya imunodefisiensi. Dengan demikian, pada saat sistem imun melemah, maka akan terjadi reaktivasi penyakit (Forbes *et al.*,1998; Rom and Garay, 2000; Kaufman, 2002).

### 2.1.3 Patogenesis tuberkulosis

Patogenesis tuberkulosis diawali oleh kemampuan *Mycobacterium tuberculosis* untuk masuk dan bereplikasi di dalam makrofag individu yang terinfeksi. Selama infeksi primer , *nuclei droplet -aerosol* yang mengandung sejumlah kecil *tuberculosis* dapat terdeposit pada alveoli paru dan kemudian difagosit oleh makrofag alveolar.

*Mycobacterium tuberculosis* memasuki makrofag melalui *receptor-mediated fagositosis* yang merupakan suatu proses yang melibatkan reseptor komplemen (CR1, CR2 dan CR4), reseptor mannose, *scavenger receptor* dan reseptor Fcy. Setelah multiplikasi intraseluler, *tuberculosis* menyebar ke kelenjar limfe regional dalam tubuh hospes. Dalam sebagian besar kasus, hospes mengembangkan suatu respon pertahanan terhadap infeksi *tuberculosis* yang

melibatkan bakteri tuberkulosis dengan pembentukan granuloma yang mengandung sel-sel raksasa dan makrofag terinfeksi ( Lucy *et al.*, 2002).

Pembentukan suatu infeksi produktif tergantung dari kemampuan *tuberculosis* untuk menginvasi ruang alveolar dan bertahan di dalam makrofag. Sebaliknya infeksi makrofag oleh *Mycobacterium tuberculosis* mengarah kepada aktivasi mekanisme mikrobisidal yang beragam meliputi fagolisosom, *respiratory burst*, produksi sitokin proinflamasi yang membatasi pertumbuhan dan pengerahan serta aktivasi leukosit (Giocamini *et al.*, 2001).

Pada lesi tuberkulosis terlihat makrofag pada semua stadium perkembangan, mulai dari monosit baru sampai dengan *multinucleated giant cell* yang mature. Beberapa organisme ternyata mampu bertahan dan tetap berproliferasi di dalam makrofag. Amstrong dan D'Arcy-Hart tahun 1971 menduga bahwa organisme yang bertahan dalam fagosom tidak mendapatkan suatu komplemen enzim hidrolitik dari *discharge* lisosom primer dan sekunder (Territo and Cline, 1976).

Schlossberg (1999) dan Todar (2002) menyatakan bahwa stadium perkembangan penyakit tuberkulosis dapat dipaparkan sebagai berikut:

#### Stadium I:

Pada stadium awal ini terjadi inhalasi *droplet nuclei*. Satu *droplet nuclei* mengandung tidak lebih dari 3 basil. *Droplet nuaclei* yang berukuran sangat kecil menyebabkannya dapat bertahan dalam paparan udara pada periode waktu lama.

*Droplet nuclei* yang paling efektif mempunyai diameter 5  $\mu\text{m}$ , disebarkan melalui batuk, berbicara, bernyanyi dan bersin. Batuk akan menyebarkan 3000 *droplet nuclei*. Berbicara selama 5 menit dapat menyebarkan 3000 *droplet nuclei* dalam 1 menit, sedangkan bersin dapat menyebarkan *droplet nuclei* dalam jumlah

paling banyak pada jarak jauh di mana dapat menyebar pada individu lain pada jarak sampai dengan 10 kaki.

#### Stadium 2:

Stadium ini dimulai pada 7-21 hari setelah inisiasi infeksi. Selama berada dalam makrofag non-aktifasi, *tuberculosis* bermultiplikasi, dan hal tersebut berlangsung sampai dengan terjadinya *macrophages burst*. Makrofag lainnya memulai ekstrasvasasi dari dara perifer. Makrofag ini juga memfagosit *Mycobacterium tuberculosis*, tetapi makrofag ini juga tidak teraktivasi, sehingga tidak dapat merusak dan mengeliminasi *Mycobacterium tuberculosis*.

#### Stadium 3.

Pada stadium ini individu menjadi bersifat tuberkuloin positif. Reaksi tuberculin ini merupakan akibat dari berkembangnya respon *Cell Mediated Immunity (CMI)* untuk mengontrol infeksi *tuberculosis*. *Antibody Mediated Immunity (AMI)* tidak dapat mengontrol infeksi karena *tuberculosis* merupakan bakteri intraseluler, dan jika bakteri merupakan bakteri ekstraseluler, maka akan bersifat resisten terhadap *complement killing*. Respons *CMI* selain penting untuk mengontrol infeksi *tuberculosis*, juga berperan dalam berbagai keadaan patologi yang berkaitan dengan tuberkulosis. Makrofag teraktivasi dapat melepaskan enzim litik dan *reactive intermediates* yang diperantarai perkembangan patologi imunitas. Makrofag teraktivasi dan sel T juga mensekresikan sitokin yang juga berperan dalam perkembangan patologi imunitas, meliputi IL-1, TNF $\alpha$  dan IFN $\gamma$ .

Stadium ini juga merupakan stadium dimana terjadi bentukan tuberkel. Pusat tuberkel dicirikan dengan adanya *caseation necrosis*, suatu konsistensi

semi-solid atau cheesy. *Mycobacterium tuberculosis* tidak dapat bermultiplikasi selama dalam tuberkel, karena pH yang rendah dan keadaan lingkungan yang bersifat anoksida, tetapi *Mycobacterium tuberculosis* dapat bertahan hidup selama berada dalam tuberkel ini untuk periode yang lama (*dormant stage*).

#### Stadium 4:

Meskipun beberapa makrofag dapat ditemukan pada tuberkel, tetapi beberapa makrofag lainnya ditemukan dalam keadaan tidak atau kurang teraktivasi. *Mycobacterium tuberculosis* menggunakan makrofag tersebut untuk bereplikasi dan pertumbuhan tuberkel.

Pertumbuhan tuberkel dapat menginvasi bronchus sehingga infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyebar ke bagian lain dari paru. Tuberkel dapat juga menginvasi arteri atau suplai darah yang lainnya. Penyebaran *tuberculosis* secara hematogenous dapat menyebabkan terjadinya *tuberculosis extrapulmonary* atau yang biasa disebut *milliary tuberculosis*. Istilah *milliary* didapatkan berdasarkan terjadinya metastasis tuberkel yang berukuran menyerupai biji gandum, yang biasa dikonsumsi penduduk Afrika.

Lesi sekunder yang disebabkan oleh *milliary tuberculosis* dapat terjadi pada hampir semua lokasi dalam tubuh, tetapi biasanya mempengaruhi system geniturinari, tulang, lymphnode dan peritoneum. Lesi ini dapat juga menjadi dua tipe, yaitu:

- 1) Lesi eksudatif sebagai akibat akumulasi PMN di sekitar *Mycobacterium tuberculosis*. Pada lesi ini terjadi replikasi bakteri yang tidak resisten. Situasi ini menimbulkan terbentuknya *soft tubercle*.

- 2) Lesi produktif atau *granulomatous* yang terjadi ketika hospes menjadi bersifat hipersensitif terhadap *tuberculo*proteins. Situasi ini menimbulkan terbentuknya *hard tubercle*.

#### Stadium 5:

Untuk alasan yang tidak diketahui, pusat caseosus dari tuberkel menjadi *liquefaction* yang bersifat sangat kondusif bagi pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga menyebabkan bakteri ini memulai untuk bermultiplikasi ekstraseluler dengan cepat. Setelah beberapa waktu, penyebaran antigen akan menyebabkan dinding bronchi menjadi nekrosis dan *rupture*, sehingga menyebabkan pembentukan cavitas dan terjadi penyebaran *Mycobacterium tuberculosis* dengan cepat ke bagian lain dari paru.

Seperti yang telah dijelaskan, bahwa hanya sebagian kecil dari infeksi *tuberculosis* yang termanifestasi menjadi penyakit *tuberculosis*, dan seringkali persentase yang lebih kecil dari infeksi *tuberculosis* tersebut berkembang menjadi suatu stadium penyakit. Ketika lesi primer berkembang, maka lesi akan dikenal sebagai kompleks Ghon. Secara tipikal, kompleks Ghon dapat dideteksi pada pengamatan *chest X-Ray*. Small metastatic foci yang mengandung sejumlah kecil *tuberculosis* dapat juga mengalami kalsifikasi. Pada beberapa kasus, foci ini akan mengandung bakteri *viable*, foci ini kemudian dikenal sebagai simon foci, yang dapat juga dideteksi pada pengamatan *chest X-ray*; dan seringkali merupakan tempat terjadinya reaktivasi penyakit *tuberculosis*.



#### 2.1.4 Respons imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis*

Respons imun terhadap *tuberculosis* yang utama adalah imunitas seluler yang melibatkan makrofag, sel T dan sitokin. Apabila *Mycobacterium tuberculosis* yang bersifat fakultatif intraseluler dalam dosis infeksiif masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernafasan, maka bakteri tersebut akan ditangkap oleh makrofag alveolar.

Dalam setiap respon imun, limfosit T CD4 Th-1 maupun Th-2 akan terangsang (Fenton and Vermeulen, 1996; Flynn and Chan, 2001), akan tetapi dalam pertahanan tubuh terhadap invasi dengan bakteri intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis*, peranan limfosit T CD4 Th1 lebih dominan (Flynn and Chan, 2001; Chan, 2002; Ulrich and Kaufman, 2004). Sel makrofag yang terinfeksi juga mengeluarkan IL-12 yang mengontrol infeksi *tuberculosis*. IL-12 mengatur respons imun Th1 dengan memproduksi IFN- $\gamma$  dan menghambat IL-10 dan IL-4 (Ulrich and Kaufman, 2004).

Limfosit Th1 CD4 yang teraktivasi akan memproduksi sitokin yang penting dalam membunuh atau mengontrol *Mycobacterium tuberculosis* (De Vries, 1994; Flynn, 2004) di antaranya adalah;

- a) IFN- $\gamma$ , yang mengaktivasi makrofag dengan cara menginduksi *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) sehingga meningkatkan produksi *Reactive Nitrogen Intermediate* (RNI) yang diperlukan untuk membunuh *Mycobacterium tuberculosis* dan melindungi hospes terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (De Vries, 1994; Flynn, 2004; Chan, 2002). Selain itu, juga terbentuk molekul efektor oksidatif. Walaupun stress oksidatif dapat mengurangi pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*,

- namun tidak mampu mengeliminasi semua pathogen, dikarenakan *Mycobacterium tuberculosis* memproduksi peroksidase/ *phosphonitric reductase*.
- b) TNF- $\alpha$ , yang dapat mengaktivasi makrofag, memproduksi RNI, pembentukan granuloma (bersama dengan kemokin) dan mungkin induksi patologis tuberculosis. Granuloma berfungsi mencegah penyebaran *Mycobacterium tuberculosis* ke bagian lain di luar paru atau organ lain. Respon inflamasi granulomatosus tersebut dapat menghancurkan *Mycobacterium tuberculosis* di daerah liquifasi dan destruksi jaringan (*necrosis caseosus*). Jaringan tersebut mengandung bakteri dengan kerusakan jaringan minimal dan memungkinkan *Mycobacterium tuberculosis* tersebut tetap dapat hidup dan bersifat laten (De Vries, 1994; Saunders, 2000; Flynn, 2004). TNF- $\alpha$  bersinergi dengan IFN- $\gamma$  untuk menginduksi ekspresi NOS2 (Raja, 2004).
- c) IL-2 yang diduga mengaktifkan makrofag yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis*, namun meknismenya belum diketahui dengan jelas (De Vries, 1994; Flynn, 2004).

Limfosit T CD4 inilah yang berperan utama dalam system pertahanan tubuh hospes, dibantu dengan limfosit T CD8 terhadap invasi *tuberculosis*. Limfosit T CD8 diperlukan apabila *Mycobacterium tuberculosis* terdapat dalam jumlah banyak sekali atau terjadi infeksi yang berulang-ulang. Sel tersebut akan merangsang makrofag yang mengandung *tuberculosis* untuk meningkatkan produksi RNI yang diperlukan untuk membunu *tuberculosis* (Sousa, 2000; Flynn and Chan, 2001).

*Mycobacterium tuberculosis* mempertahankan keberadaannya dalam makrofag dengan melancarkan strategi seperti berikut :

- a. *Mycobacterium tuberculosis* akan memperlambat proses replikasinya ke dalam posisi dorman (Ulrich and Kaufman, 2004).
- b. Dalam makrofag, *tuberculosis* akan menghambat proses asidifikasi yang penting dalam maturasi fagosom. Keadaan ini akan menyebabkan penghentian maturasi, sehingga akhirnya fagosom tidak dapat melakukan fusi dengan lisosom untuk selanjutnya melakukan fagositosis (Pretolani, 1999).
- c. *Mycobacterium tuberculosis* dapat menekan ekspresi MHC II dari makrofag sehingga gagal mengekspresikannya ke sel T CD4 (Pretolani,1999).
- d. *Mycobacterium tuberculosis* dapat merangsang makrofag untuk mengeluarkan IL-10 yang bersifat immunosupresif atau TGF- $\beta$  yang merangsang Th-2 CD4, melemahkan respon imun Th-1 dan menurunkan produksi sitokin lain (IL-12) yang dapat mengarahkan ke respon imun Th-2 CD4 (Pretolani, 1999).

Selain respon imun Th-1 CD4 yang bersifat protektif terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, respon imun Th-2 CD4 yang diduga tidak protektif juga ikut terangsang. Limfosit Th-2 CD4 dengan perantaraan sitokinnya (IL-4, IL8, IL-10) akan merangsang limfosit B untuk memproduksi antibodi yang diduga tidak protektif dikarenakan *Mycobacterium tuberculosis* dalam sel mempunyai dinding sel yang sangat tebal (Handojo, 2004).

Hasil perlawanan antara makrofag (hospes) dengan *Mycobacterium tuberculosis* yang menginvasinya akan menimbulkan beberapa keadaan sebagai berikut:

- a) Bila jumlah *tuberculosis* yang menginvasi sedikit, maka *Mycobacterium tuberculosis* tersebut akan dapat dieliminasi oleh respon imun hospes sehingga hospes akan tetap sehat dengan hasil uji mantoux positif normal (10-15 mm) (Handojo, 2004).
- b) Bila *tuberculosis* menginfeksi individu dengan dosis klinis sekitar 85-90%, maka individu akan mengalami infeksi laten (hidup berdampingan dengan damai), dimana *Mycobacterium tuberculosis* yang menginfeksi masih tetap hidup dan terkontrol. Bila keadaan tidak terkontrol oleh hospes, misalnya hospes terinfeksi HIV, menderita diabetes mellitus, malnutrisi, usia hospes yang sudah lanjut atau hospes mengkonsumsi obat yang bersifat immunosupresif, maka diperkirakan 5-10% dari kelompok ini akan teraktivasi menjadi *tuberculosis* aktif dalam kurun waktu tertentu dengan hasil uji Mantoux positif (Handojo, 2004).
- c) Bila *Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi individu dalam dosis klinis, maka hospes akan menderita *tuberculosis* aktif setelah kurun waktu 1-3 tahun (Styblo, 1980). Kelompok ini kemungkinan kehilangan kemampuan dari respon imun protektif untuk mengontrol infeksi awal *tuberculosis* (Flynn and Chan, 2001; Flynn, 2004). Pada keadaan *tuberculosis* aktif ini didominasi oleh Th-2 CD4. Hasil uji Mantoux positif abnormal (Handojo, 2004).

### 2.1.5 Pengobatan

Tantangan besar dalam pengobatan tuberculosis adalah kemampuan *Mycobacterium tuberculosis* untuk dorman namun tetap viabel dan mampu menyebabkan penyakit. *Mycobacterium tuberculosis* adalah organisme yang tumbuh lambat, yang memerlukan penatalaksanaan suatu kombinasi obat-obatan dalam waktu yang lama untuk mencapai efektivitas terapi dan mencegah kejadian resistensi. Reaksi efek samping obat harus menjadi perhatian utama dalam pemilihan obat (Somaraju, 2002; WHO, 2003).

Konsentrasi lipid yang tinggi pada dinding sel *tuberculosis* menunjang untuk impermeabilitas dan resistensi terhadap agen antimikrobal (Todar, 2002).

Tiga konsep dasar pada pengobatan tuberkulosis yaitu :

1. Regimen harus mengandung beberapa obat yang *Mycobacterium tuberculosis* peka terhadapnya.
2. Obat harus diberikan secara teratur.
3. Terapi obat harus dilanjutkan selama waktu yang cukup.

Secara tradisional, obat antituberkulosis diklasifikasikan menjadi obat garis pertama (*first line drugs*) yang manfaatnya sangat besar dan toksisitasnya dalam derajat yang dapat diterima. Termasuk dalam obat jenis ini adalah isoniazid, pirazinamid, rifampisin, ethambutol dan streptomisin. Sebagian besar pasien-pasien tuberkulosis berhasil diterapi dengan obat ini (Somaraju, 2002).

Obat garis kedua (*second line drugs*) lebih toksik dan kurang efektif, diindikasikan hanya apabila *tuberculosis* resisten terhadap obat-obat garis pertama. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah etionamid, sikloserin,

asam amino salisilat, rifabutin, quinolon, kapreomisin, viomisin dan tiasetazon (Somaraju, 2002). Menurut Muchtar, dikatakan bahawa OAT primer lebih tinggi kemanjuran serta keamanannya. Yang termasuk OAT primer adalah isoniazid, rifampin, ethambutol, dan pyrazinamide. Adapun OAT sekunder terdiri dari asam para-aminosalisilat, ethionamide, thioacetazone, fluorokinolon, penghambat beta-laktam, linezolid, dll. Pengobatan dengan OAT sekunder perlu waktu lebih lama serta mengandung resiko efek samping yang lebih berat.(WWW.DepKes.go.id., 2006).

Tuberkulosis diterapi dengan kombinasi beberapa obat, menggunakan campuran 3-4 obat dengan kemampuan yang berbeda :

- Aktivitas antibakteri : misalnya isoniazid, rifampisin, streptomisin, dan ethambutol.
- Menghambat berkembangnya resistensi : seperti isoniazid, rifampisin, streptomisin, ethambutol dan ethionamid.
- Sterilisasi yaitu untuk membunuh basil yang menetap dalam jangka waktu yang lama dalam bulan terakhir kemoterapi, misalnya rifampisin, pirazinamid, dan isoniazid (Gangadharam and Jenkins, 1998).

Di beberapa negara, vaksinasi melawan tuberkulosis rutin dilakukan. Vaksin *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) adalah suatu strain *live attenuated bovis* yang telah diperkenalkan tahun 1922. Percobaan klinis awal di Eropa memperlihatkan bahwa vaksin ini memberikan perlindungan sampai 80%, namun percobaan yang lebih baru di India dan Afrika memperlihatkan efektivitas yang lebih kecil (Anonim, 2002).

Saat ini telah terjadi *multi drug resistant* (MDR) di beberapa negara antara lain telah terjadi resistensi terhadap genotype Beijing TB yaitu di Denmark (resisten terhadap rifampin dan ethambutol), Finlandia (resisten terhadap rifampin dan streptomycin), Netherlands (resisten terhadap streptomycin) (Judith, 2006). Dilaporkan juga bahwa isolate California menunjukkan resistensi terhadap isoniazid, rifampin, ethambutol dan streptomycin (Ching Sam, 2006).

Setiap tahun terjadi 425.000 kasus MDR tuberkulosis dengan prevalensi MDR TB terjadi di negara Eropa Timur dan beberapa provinsi di China. Semua wilayah melaporkan setidaknya ada satu atau lebih Negara yang memiliki prevalensi MDR –TB sebesar 5%-6% dari kasus baru yang terjadi

Bahkan beberapa wilayah di dunia menghadapi meluasnya resisten obat yang mengancam keberhasilan upaya penanggulangan tuberkulosis dan mengakibatkan rendahnya tingkat kesembuhan. Diperkirakan terjadi setengah juta kasus baru dan kasus lama yang telah diobati. Setidaknya dilaporkan di 139 dari 309 negara yang disurvei oleh WHO dan mitra-mitranya. Adapun di Indonesia belum diketahui berapa jumlah pasien tuberkulosis resisten secara nasional (Depkes RI, 2006)

Dunia tidak hanya menghadapi MDR TB, bahkan Saat ini telah terjadi kejadian luar biasa tentang XDR (*Extreme/Extensive Drug Resistance*) di Afrika selatan, suatu bentuk tuberkulosis yang resisten pada obat primer dan sekunder yang mematikan pasiennya dalam waktu 25 hari. Data lain XDR sedikitnya 2 dari 53 pasien yang meninggal dengan XDR TB dalam 25 hari di Afrika Selatan adalah petugas kesehatan (dokter dan perawat), 18.000 sampel yang diamati CDC dan WHO didapat 20% adalah MDR dan 2% XDR, 4% dari MDR TB di Amerika

Serikat adalah XDR, 19 % dari MDR di Latvia adalah XDR dan 15 % dari MDR di Korea Selatan adalah XDR. *Extreme/Extensive Drug Resistance* yaitu suatu kondisi MDR ditambah resistensi terhadap tiga atau lebih obat lini kedua. XDR amat serius dan akan lebih mendekati pasien ke bakteri yang belum ada obatnya sama sekali (Aditama, 2006).

## 2.2 Makrofag

### 2.2.1 Asal Makrofag

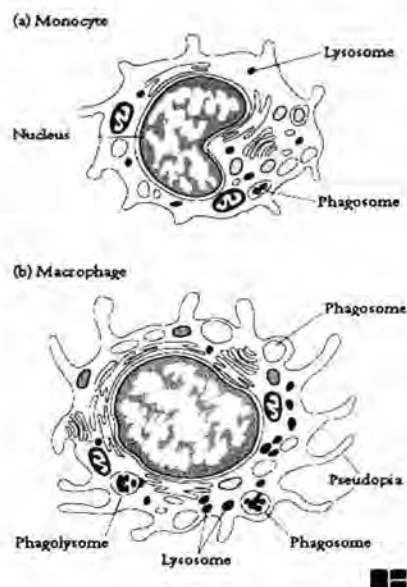
Makrofag bersama monosit merupakan anggota sistim fagosit mononuklear (*Mononuclear Phagocyte System/MPS*), yaitu populasi sel berinti tunggal yang mempunyai fungsi utama fagositosis (fagosit profesional), meskipun juga berfungsi sebagai regulator dan sekresi (Turgeon, 1999).

Makrofag berasal dari sel induk nonlimfoid (*myeloid progenitor*) yang menurunkan antara lain monoblas dalam sumsum tulang. Pembelahan satu monoblas menghasilkan dua sel promonosit yang masing-masing membelah menjadi dua monosit. Promonosit akan mengalami pembelahan mitosis dua atau tiga kali sekitar 2 – 2,5 hari. Produksi monosit ini dikontrol oleh sejumlah faktor antara lain Interlekin-3 (IL-3) dan faktor pertumbuhan seperti GM-CSF (*Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor*), M-CSF (*Monocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*). Proses perkembangan dari monoblas menjadi monosit umumnya berlangsung dalam 6 hari. Monosit dilepaskan ke sirkulasi darah dalam 12 – 24 jam setelah prekursornya lengkap mengalami pembelahan mitosis. Monosit diperkirakan memiliki waktu paruh dalam sirkulasi sekitar 8,5 jam (Miller *et al.*, 1991; Turgeon, 1999).



Monosit yang baru terbentuk berada dalam sumsum tulang kurang dari 24 jam sebelum akhirnya dilepas ke sirkulasi sebagai sel yang belum mengalami maturasi atau diferensiasi sempurna untuk kemudian bermigrasi dari pembuluh darah ke jaringan dan rongga-rongga serosa setelah 12 – 102 jam. Sekali mencapai jaringan atau rongga serosa, monosit menjadi makrofag yang matang dan berdiferensiasi lengkap di bawah pengaruh faktor-faktor pertumbuhan hematopoietik. Masa hidup makrofag dapat mencapai beberapa bulan bahkan tahun (Walker, 1976; Turgeon, 1999).

Promonosit, monosit dan makrofag imatur mampu untuk membelah, sel yang mencapai tahap makrofag matur, kehilangan kemampuannya untuk bereplikasi. Status metabolik fagosit mononuklear berada dalam berbagai tingkatan, dengan lingkungan seluler dan aktivitas seperti fagositosis. Energi untuk fagositosis oleh makrofag manusia terutama berasal dari glikolisis dan tidak terlalu tergantung pada mekanisme aerob. Monosit dan makrofag meningkatkan konsumsi oksigennya selama fagositosis. Oksigen ini digunakan untuk memproduksi hydrogen peroksida (Turgeon, 1999).



Gambar 2.1 Morfologi skematis monosit dan makrofag (Sears, 1997)

Makrofag terdapat dalam berbagai organ dan jaringan penyambung, dan bernama sesuai lokasi spesifiknya; seperti histiosit (dalam jaringan penyambung), sel mikroglia (dalam SSP), sel “Kupffer” (dalam sinusoid vaskuler hepar), makrofag alveolar (dalam paru), makrofag pleural dan peritoneal (dalam rongga serosa), makrofag jaringan tetap (*fixed tissue macrophage*) dan makrofag bebas dalam limpa, limfonodi, sumsum tulang, dan jaringan lain (Abbas *et al.*, 2000).

Pada waktu peradangan, jumlah makrofag meningkat secara cepat karena peningkatan kedatangan monosit dari darah, ditambah peningkatan pembelahan makrofag dalam jaringan. Terkadang ditemukan fagosit besar berinti banyak yang disebut sel datia (*giant cell*). Sel ini berasal dari fusi beberapa sel makrofag atau dari pembelahan makrofag berulang tanpa diikuti sitokenesis (Parslow *et al.*, 2001).

### 2.2.2. Morfologi Makrofag

Makrofag memiliki ukuran, densitas, dan morfologi bervariasi. Ukuran sel makrofag antara 10 – 30  $\mu\text{m}$ , inti berbentuk seperti tapal kuda (*Horseshor like*) atau seperti ginjal berukuran 6 – 12  $\mu\text{m}$  dan terletak eksentrik. Makrofag memiliki tiga lapis membran sel dengan banyak penonjolan dan invaginasi. Sitoplasmanya mengandung sitoplasma dengan atau tanpa ribosom, mitokondria, serta vakuola pinositik dan vakuola fagositik. Lisosom dalam jumlah banyak tersebar dalam

sitoplasma. Mikrotubuli terentang sepanjang sitoplasma hingga membran sel (Territo dan Cline, 1976; Sears, 1997).



**Gambar 2.3** Sel Makrofag

### 2.2.3 Fungsi dan Peran Makrofag

Monosit dan makrofag memainkan peranan utama pada permulaan dan pemeliharaan respons imun terhadap patogen dan respons inang terhadap tumor, sebagian melalui sekresi beberapa produk poten dan sitokin makrofag. Monosit dan makrofag jaringan menghasilkan sedikitnya dua kelompok protein mediator inflamasi yaitu interleukin 1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor* (TNF) (Giacomini *et al.*, 2001; Han *et al.*, 2002).

Makrofag mempunyai peran yang penting dalam imunitas alamiah maupun spesifik. Dalam imunitas spesifik, makrofag terlibat dalam ketiga fase yaitu fase pengenalan (kognitif), aktivasi, serta efektor (Abbas *et al.*, 2000).

#### a. Dalam Imunitas Alamiah

- Makrofag memfagosit partikel asing seperti mikroba, makromolekul, jaringan atau sel yang rusak, diikuti dengan degradasi dalam sel tersebut.
- Makrofag memproduksi sitokin (G-CSF, GM-CSF) yang mengumpulkan sel radang lain terutama neutrofil.

- Makrofag berperan dalam biosintesa protein sistem komplemen ( C1, C2, C3, C4, C5, Properdin, Faktor B, Faktor D, inaktivator C3b, akselerator inaktivator C3b).
- b. Dalam Sistem Imun Spesifik
- Makrofag bertindak sebagai sel penyaji antigen protein (*antigen-presenting cell/ APC*) di permukaanya agar dikenal oleh limfosit T.
  - Makrofag diaktifkan oleh limfokin berperan sebagai sel efektor yang lebih efisien dalam fungsi fagositosis, degradasi dan sitosidal.
  - Makrofag mempermudah eliminasi antigen yang terliputi oleh antibodi spesifik dengan fagositosis.
  - Makrofag memproduksi sitokin yang menginduksi proliferasi limfosit T dan B ( IL-1 dan IL-6 ).
  - Makrofag memproduksi TNF- $\alpha$  yang mampu membunuh sel tumor langsung melalui efek toksik terhadap sel tumor atau tidak langsung dengan mobilisasi respon hospes secara *in vivo* (Abbas *et al.*, 2000; Parslow *et al.*, 2001).

Selain berperan dalam mengawali dan mengatur respons imun makrofag juga mempunyai fungsi penting diluar sistem imun yaitu (Subowo, 1993) :

- Penyembuhan luka, pengaturan koagulasi dan fibrinolisis, pembersihan jaringan rusak, sekresi kolagenase, angiogenesis, endotel, fibroblas, dan resorpsi tulang.
- Metabolisme lipid, yaitu pemindahan sisa khilomikron dan lipoprotein, sekresi apolipoprotein.

- Penyediaan granulosit dan eritrosit melalui sekresi CSF dan eritropoetin.

#### 2.2.4 Aktivasi Makrofag

Makrofag yang teraktivasi (*activated macrophages*) memiliki morfologi, aktivitas metabolisme serta kapasitas fungsi yang berbeda dengan makrofag normal atau istirahat (*normal/resting/resident macrophage*), yaitu :

- Perubahan morfologi atau struktur

Bila dilihat dengan menggunakan mikroskop elektron tampak bahwa makrofag yang teraktivasi lebih banyak mengandung granula lisosomal, terjadi perbesaran ukuran sitoplasma, organel dan membran sel, lipatan membran lebih banyak, interdigitasi yang rapat dari sel membran dan matriks ekstraseluler, sehingga membantu penyebarannya dalam medium *in vitro*.

- Perubahan sitokimia atau biokimia

Glikolisis, transport nutrisi meningkat, reseptor C3b diaktifkan, ekspresi MHC, reseptor Fc, dan reseptor non imun lain meningkat, dan produksi radikal bebas  $\text{NO/O}_2^-$  meningkat.

- Perubahan fungsi

Kecepatan migrasi (gerakan amuboid), fagositosis, pinositosis dan kemampuan mikrobisidal meningkat; produksi kolagenase, aktivator plasminogen, prostaglandin meningkat, dimana enzim-enzim ini berkontribusi patogenesis inflamasi. Produksi sitokin dan komplemen juga meningkat, serta memiliki aktivitas anti tumor (Territo dan Cline, 1976; Werb, 1982; Bouley *et al.*, 2001; Schlesinger, 2003).

Aktivasi makrofag dapat terjadi melalui dua cara, yaitu melalui produk limfosit T (limfokin) yang disebut aktivasi secara spesifik atau imunologik, atau

melalui senyawa lain yang bekerja langsung pada membran makrofag seperti endotoksin, mitogen, atau imunomodulator, yang disebut aktivasi nonspesifik atau non imunologik (Baratawidjaja, 1991 ; Abbas *et al.*, 2000 ). Aktivasi dapat terjadi dalam beberapa menit sampai 72 jam bahkan lebih (Rocklin, 1982 ; Puri *et al.*, 1992 ; Greenberg and Silverstein, 1993 ).

Sitokin yang diproduksi sel T yaitu IFN- $\gamma$  merupakan mediator sentral dari aktivasi makrofag. IFN- $\gamma$  bekerja sinergis dengan TNF- $\alpha$  dalam mengaktivasi makrofag (Abbas *et al.*, 2000).

Kisaran stimulasi yang dapat mengaktivasi makrofag sangat besar dan melalui mekanisme yang beragam. Paparan terhadap sitokin seperti INF- $\gamma$  dan IL-2, kontak permukaan langsung (adhesi) dengan mikroorganisme atau partikel dan molekul *inert*, LPS bakteri atau produk sisa-sisa jaringan, komponen-komponen protein dari komplemen atau sistim koagulasi darah dapat menyebabkan aktivasi makrofag (Parslow *et al.*, 2001; Han *et al.*, 2002).

Sekali diaktivasi, maka makrofag teraktivasi secara nonspesifik. Aktivasi makrofag oleh suatu antigen tidak hanya meningkatkan respons terhadap antigen tersebut saja, tetapi juga terhadap antigen lain yang dijumpai makrofag dalam tubuh. Namun dengan adanya perbedaan sifat populasi makrofag di jaringan atau organ yang berbeda, bahkan dalam subpopulasi makrofag di suatu jaringan yang sama, maka aktivasi makrofag tidak berakibat sama pada tiap makrofag dan menjadi suatu fenomena yang kompleks (Dissel, 1987; Roitt *et al.*, 2001).

Aktivasi makrofag tidak bersifat *all in one*. Beberapa makrofag meningkat aktivitas mikrobisidalnya, tapi toksisitas terhadap tumor tidak meningkat. Bahkan stimulasi oleh IFN- $\gamma$  saja memungkinkan makrofag membunuh kuman intraseluler

*Legionella*, namun sebaliknya justru meningkatkan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* (Dissel, 1987; Roitt *et al.*, 2001). Namun menurut Wing and Remington (1978) dan Greenberg and Silverstein (1993), secara umum fungsi makrofag ditingkatkan khususnya fagositosis yang merupakan fungsi utamanya.

### 2.2.5 Kinetik Aktivasi

Kinetik aktivasi makrofag tergantung pada fungsi tertentu yang dinilai, kondisi kultur dan apakah terdapat limfosit atau tidak (Territo dan Cline, 1976). Sejumlah aktivitas dapat dilihat setelah 24 jam inkubasi sebagai *monolayer*, seperti peningkatan aktivitas adenylat cyclase, pinositosis, sekresi kolagenase dan waktu perlekatan (aderensi). Perubahan oksidasi glukosa dan fagositosis biasanya terjadi pada 48 – 72 jam. Penelitian pendahuluan Nathan *et al* (1973) menunjukkan bahwa periode laten bagi makrofag diperlukan untuk respons yang manifest terhadap faktor aktivasi yang terdiri atas dua tahap : Pertama, makrofag awalnya sukar terpengaruh oleh faktor aktivasi tetapi kemudian mengalami perubahan untuk menerimanya. Kedua, makrofag respons terhadap faktor aktivasi.

Menurut Roitt and Male (1985) aktivasi makrofag didahului beberapa tahapan, yaitu sebelum teraktivasi, makrofag yang kontak dengan antigen tertentu akan mengeluarkan mediator-mediator inflamasi, atau akibat dari sel T yang mengeluarkan sitokinnya seperti IFN $\gamma$ , makrofag akan terstimulasi, sehingga dalam periode selanjutnya akan menyebabkan makrofag teraktivasi.

### 2.2.6 Reseptor untuk Fagositosis

Fagositosis (penelanan partikel berukuran lebih dari 4 $\mu$ m) oleh makrofag dapat terjadi melalui tiga reseptor permukaan, yaitu (Greenberg and Silverstein, 1993):

- Reseptor fraksi Fc dari imunoglobulin.

Reseptor ini selalu dalam keadaan aktif, sehingga makrofag istirahat dapat melakukan fagositosis partikel yang telah terliputi imunoglobulin spesifik.

- Reseptor komplemen.

Reseptor ini tidak aktif pada makrofag istirahat, dan baru diaktifkan bila ada aktivasi makrofag. Makrofag istirahat dapat mengikat partikel teropsonisasi komplemen, tapi tidak mampu memfagositnya, sedang makrofag teraktivasi dapat mengikat sekaligus memfagosit partikel teropsonisasi komplemen.

- Reseptor tak spesifik seperti reseptor mannose yang mengikat partikel seperti lateks, agregat protein, dan hemosianin. Reseptor ini memungkinkan makrofag memfagosit antigen tanpa kehadiran imunoglobulin ataupun komplemen. Reseptor ini selalu dalam keadaan aktif, namun fagositosis dengan cara ini berjalan lambat dan kurang efisien pada sel istirahat. Pada makrofag teraktivasi, fagositosis melalui reseptor ini meningkat (Greenberg dan Silverstein, 1993).

### 2.2.7 Reseptor-reseptor pada makrofag

Reseptor pada makrofag terutama molekul-molekul reseptor permukaan makrofag seperti *Toll Like Receptor* (TLR) terutama TLR2, TLR4 dan TLR9 memiliki fungsi spesifik untuk berinteraksi dengan komponen *Mycobacterium*



*tuberculosis*. Seperti TLR2 yang berinteraksi dengan LAM (*Lipoarabinomanan*) yang merupakan komponen dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* yang virulen, TLR 4 berikatan dengan *undefined heat labille cells associated factor*, TLR9 berikatan dengan DNA *Mycobacterium*. TLR berperan dalam *Immune Recognition* terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Sebagian besar TLR akan berikatan dengan IRAK melalui MyD88 kecuali TLR3 yang melalui TRAM dan TRIF. Ekspresi TLRs yang mengalami mutasi akan menyebabkan menurunnya produksi sitokin termasuk Interleukin 12. Polimorfisme genetik atau mutasi pada TLR yang relevan dapat berefek pada respon alami hospes terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Reseptor TLR berperan utama pada imunitas alami di awal infeksi, bekerjasama dengan reseptor lain pada permukaan makrofag seperti CD14, Complemen Receptor (CR) terutama CR3 dan CR4, FC $\gamma$ R, Mannose receptor, *scavenger receptor* yang mengikat determinan antigen mikroba sehingga menimbulkan signal transduksi tertentu diikuti faktor transkripsi tertentu sehingga terksprsi molekul protein tertentu pula (Zabaleta *et al.*,1998; Portales *et al.*, 2002).

### 2.2.8 Mekanisme Fagositosis

Fagositosis berkaitan dengan fungsi utama dalam pertahanan tubuh, terdiri dari tahap pengenalan, perlekatan, dan internalisasi (Langermans *et al.*, 1994).

#### a. Pergerakan, Pengenalan dan Perlekatan

Sel dipandu ke tempat jejas oleh gradient konsentrasi substansi kemotaksis yang disebabkan oleh adanya trauma atau multiplikasi mikrobial. Tahap ini terjadi melalui reseptor, baik reseptor imun maupun non imun. Reseptor imun

memungkinkan tahap ini lebih efektif, sedangkan reseptor non imun memungkinkan perlekatan bila tidak ada antibodi spesifik atau komplemen, walau berjalan secara lambat. Tahap ini tidak perlu energi, sehingga dapat terjadi pada reseptor yang aktif maupun tak aktif (Turgeon, 1999).

b. Internalisasi atau Ingesti

Partikel yang melekat pada reseptor diliputi membran sel secara melingkar yang disebut *zipper mechanism*, sehingga antigen menjadi berada dalam vakuol berdinding membran sel (fagosom). Gerak membran dan sitoplasma yang dikontrol oleh mikrofilamen dalam sitoplasma ini perlu energi, sehingga hanya dapat dilakukan reseptor yang aktif. Faktor yang prinsip dalam menentukan apakah fagositosis dapat terjadi atau tidak adalah dengan kondisi fisik alamiah dari permukaan partikel asing dan sel fagositik (Turgeon, 1999).

Bakteri harus lebih hidrofobik dibandingkan sel fagosit. Faktor *soluble* yang umum adalah komplemen yang merupakan protein plasma, berpasangan dengan antibodi dan substansi seperti asetilkolin yang meningkatkan proses fagositosis melalui proses opsonisasi. Jika tegangan permukaan kondusif untuk penelanan, membran sel fagosit invaginasi, sehingga terjadi suatu proses yang mengarah pada pembentukan vakuola terisolasi, yaitu suatu fagosom yang berada di dalam sel (Langermans *et al.*, 1994).

c. Digesti

Proses ini memerlukan energi terutama yang berasal dari glikolisis anaerobik. Vakuola terbentuk selama proses digesti dengan satu atau lebih granula lisosomal yang mengandung berbagai enzim litik (Langermans *et al.*, 1994).

### 2.2.9 Daya Bunuh Intraseluler

Makrofag merupakan unit pertahanan seluler dalam melawan organisme intraseluler, seperti *Mycobacterium tuberculosis*. Mekanisme bagaimana monosit dan makrofag membunuh bakteri, belum banyak diketahui. Pembunuhan mikrobial meningkat dalam keadaan terdapat oksigen dan suatu agen yang menstimulasi pembentukan hidrogen peroksida (Territo and Cline, 1976).

*Energy depending respiratory burst* berperan juga dalam proses bakterisidal intraseluler. *Respiratory burst* menghasilkan komponen teroksidasi melalui *hexose-monophosphate shunt*. Komponen teroksidasi ini dihasilkan dari reduksi oksigen parsial yang penting dalam aktivitas bakterisidal. Penggunaan NADPH atau NADH sebagai donor elektron cukup untuk aktivasi suatu *membrane-bound oxidase* memproduksi superoksida ( $O_2^-$ ) dari oksigen. Hidrogen peroksa ( $H_2O_2$ ) diproduksi juga secara spontan dari superoksida atau dikatalisis oleh superoksida dismutase.



Efek *killing*  $H_2O_2$  dipotensiasi oleh pembentukan peroksida-halida. Reaksi ini memerlukan enzim mieloperoxidase (Territo and Cline, 1976; Turgeon, 1999).

Aksi *oxygen-dependent-myeloperoxidase-mediated system*, hidrogen peroksidase dan suatu *oxidizable cofactor serve* merupakan faktor utama pada *killing* bakteri dalam vakuola. *Oxygen-independent system* yang lain seperti perubahan pH intrafagosom, lisosim, laktoferin, dan aksi protein kationik

granular, juga berperan dalam proses bakterisidal (Territo and Cline, 1976; Leijh *et al.*, 1986; Turgeon, 1999).

## 2.3 Imunomodulator

### 2.3.1 Definisi dan Penggolongan

Imunomodulator adalah zat atau obat-obatan yang dapat secara langsung mengubah aktivitas fungsi sistim imun tertentu baik secara positif maupun negatif untuk mengembalikan ketidakseimbangan sistim imun. Imunomodulasi yaitu cara untuk mengembalikan dan memperbaiki fungsi sistim imun yang terganggu atau untuk menekan fungsi yang berlebihan atau secara luas sebagai suatu pengaturan menyeluruh respon imun (Jaffe and Sherwin, 1991; Katz, 1993; Baratawidjaja, 2001). Perubahan aktivitas sistem imun dapat berupa :

a. Imunopotensiasi (*up regulation*) terdiri dari:

- Imunostimulasi, yaitu memperbaiki fungsi sistem imun dengan bahan yang merangsang sistem tersebut.
- Imunorestorasi, yaitu mengembalikan sistem imun yang terganggu dengan mengganti komponen sistem imun, seperti imunoglobulin dalam bentuk ISG (*Immune Serum Globulin*) atau IHSG (*Immune Hiperimmune Serum Globulin*), plasmaferesis, lekaferesis, transplantasi sumsum tulang, timus (Baratawidjaja, 2000). Imunorestorasi juga dapat dilakukan dengan mengoreksi fungsi komponen sistem imun yang terganggu dengan pemberian imunomodulator (Morahan *et al.*, 1982).

- b. Imunosupresi (*Down regulation*), penekanan respons imun normal (misalnya pada tranplantasi), atau yang berlebihan (misalnya pada alergi, penyakit autoimun).

Umumnya imunomodulator digolongkan sebagai berikut :

- a. Biologik (Baratawidjaja, 2001) :

- Sitokin, misalnya TNF (*Tumor Necrosis Factor*), IFN (*Interferon*), MAF (*Macrophage Activating Factor*), dan Interleukin-2.
- Hormon, seperti thimosin, thimolin, thimopoietin dan faktor humoral thymus.
- Antibodi monoklonal, diperoleh dari fusi dua sel yang dapat membentuk antibodi dan sel yang dapat hidup terus menerus dalam biakan (*cell line*).
- Ekstrak lekosit, misalnya *Dialysed leucocyte extract* dan *transfer factor*.
- Asal bakteri, misalnya BCG, *Corynebacterium parvum*, endotoksin (LPS), MDP (Muramil dipeptida).
- Asal jamur, misalnya lentinan, glukukan, krestin dan *schizophyllan*.

- b. Kimia :

- Agen farmakologik, misalnya levamisol, isoprinosin.
- Molekul sintetik lain, misalnya *Maleic anhydride divinil ether*, polinukleotida, azimexon, bestatin dan tuftsin.

### 2.3.2 Cara Kerja

Berdasarkan target kerjanya, imunomodulator dibedakan menjadi (Webb and Winkelstein, 1978; Katz, 1993) :

- a. Imunomodulator spesifik, yang mengubah respons imun terhadap antigen spesifik, misalnya antibodi monoklonal, RNA, CSF, dan faktor transfer.
- b. Imunomodulator nonspesifik, yang mengubah respons imun terhadap antigen nonspesifi BCG, endotoksin levamisol dan timosin.

Imunostimulasi dilakukan dengan imunomodulator spesifik dan nonspesifik, sedang immunosupresi dilakukan dengan imunomodulator spesifik (Seaman, 1991).

Mekanisme kerja imunomodulator dapat terjadi melalui interaksi dengan antigen, atau interaksi dengan sistim imun inang (intrinsik). Imunomodulator yang berinteraksi dengan antigen (misalnya aluminium hidroksida, *Freund's complete adjuvans*) bekerja memperpanjang retensi imunogen, meningkatkan ukuran efektif imunogen dan mengubah sifat kelarutan, sehingga mengakibatkan pemanjangan waktu dan peningkatan besar respons imun.

Imunomodulator yang bersifat potensiator dapat menambah peristiwa imunologik dengan (Katz, 1993) :

- a. Memendekkan periode laten untuk respons menjadi nyata
- b. Memperbesar kadar atau tinggi respons tertentu secara menyeluruh
- c. Memperpanjang masa respons
- d. Memperlambat penghentian respons
- e. Mengembangkan respons baru terhadap antigen yang sebelumnya tidak merangsang.

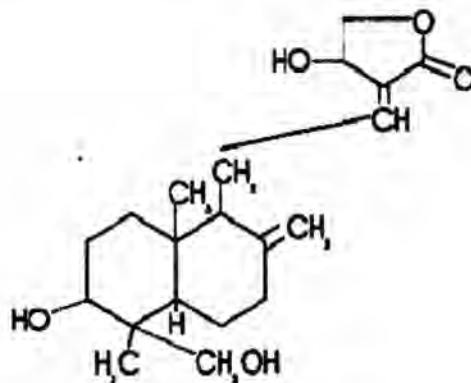
Titik tangkap imunomodulator yang berinteraksi dengan sistim imun inang dapat terjadi pada setiap tempat dalam jalur imunoregulasi, misalnya pada sel B, T, NK, sel-sel aksesori, dengan cara (Katz, 1993):

- a. Perpanjangan waktu paro antigenik
- b. Meningkatkan atau menekan perekrutan dan pengaktifan sel imunokompeten di tempat antigen.
- c. Merangsang atau menekan proliferasi, diferensiasi dan aktivasi sel pengatur imun.

## 2.4 Andrographolide

### 2.4.1 Karakteristik

Andrographolide (Gambar 2.5) mempunyai rumus molekul  $C_{20}H_{30}O_5$  merupakan senyawa diterpenoid lakton, berbentuk kristal putih, berasa pahit, dan berbentuk lempeng segi empat dengan titik lebur/leleh (t.l)  $230^{\circ}C - 239^{\circ}C$  (Saxena, 1998) mempunyai berat molekul 350,45 ([www.sigmaaldrich.com/365645](http://www.sigmaaldrich.com/365645), 2007), praktis tidak larut dalam air (0,004% atau 1: 25.000) tetapi larut dalam pelarut organik seperti metanol, aseton, kloroform dan eter (Matsuda *et al.*, 1994; Radjaram dkk., 2000). Gugus lakton pada Andrographolide merupakan gugus yang aktif seperti halnya senyawa terpenoid lainnya. Kadar zat aktif tersebut 2,5 - 4,6 % dari bobot kering senyawanya (Santa, 1996).



### Gambar: 2.5 Rumus bangun Andrographolide

Andrographolide merupakan komponen terbanyak dari *Andrographis paniculate* (Lu *et al.*,1981), diperoleh dari tanaman *Andrographis Paniculata* Nees yang dikenal dengan nama daerah Sambiloto. Andrographolide didapat dari tanaman sambiloto (*andrographis paniculate*) yang termasuk famili Acanthaceae (Mc Adam, 2006). *Andrographis paniculate* adalah tanaman obat tradisional yang digunakan di kawasan Asia dan China untuk pengobatan inveksi virus dan *rheumatoid arthritis* dimana dilaporkan dapat menghambat produksi ROS pada Neutrophils dan NO pada makrofag yang diinduksi dengan LPS (Chiou *et al.*,1998).

Klasifikasi tanaman tersebut adalah sebagai berikut:

Divisi	:Spermatophyta
Anak Divisi	:Angiospermae
Kelas	:Dicotyledonae
Anak kelas	:Sympetalae/Metaclamydeae
Bangsa	:Tubiflorae/Solanales
Suku	:Acanthaceae
Marga	:Andrographis
Jenis	: <i>Andrographis paniculata</i> Nees (Santa,1996)



Selain Andrographolide sebagai kandungan utamanya yang terasa pahit, tanaman ini juga mengandung komponen lakton lain yang juga terasa pahit yaitu 14-deoksi-11-oxoandrografolida ( $C_{20}H_{28}O_5$ ), 14-deoksi-12-didehidrografolida ( $C_{20}H_{30}O_4$ ), 14-deoksiandrografolida ( $C_{20}H_{30}O_4$ ), sedangkan kandungan minornya tanaman ini yang tidak pahit adalah neoandrografolida ( $C_{20}H_{40}O_8$ ).

Selanjutnya disebutkan pula dari ekstrak ether petroleum daun *A. paniculata* dari Bangladesh telah diisolasi:  $\alpha\beta$ -lakton yang tidak jenuh, seperti: homoandrografolida, andrografosterol, andrografana, andrografona, andrografosterol, lilin dan 2 ester yang mengandung gugus hidroksi. Adapun dari akar herba ini mengandung epigenin 7,4-di-o-metil eter, andrografolida dan flavon lainnya, 5-hidroksi 7,8,2,3-tetrametoksi flavon. Juga mengandung monohidroksil trimetil flavon, panikolin dan  $\alpha$ -sitosterol (Saxena, 1998).

#### 2.4.2 Penelitian-penelitian terhadap Bioaktivitas Andrographolide

Secara tradisional di Indonesia herba tanaman sambiloto atau *Andrographis paniculata* Nees telah digunakan oleh masyarakat. Adapun penelitian-penelitian terhadap Andrographolide antara lain: Andrographolide dilarutkan dalam dimethylsulphoxide (DMSO) 100  $\mu$ l kemudian diencerkan hingga diperoleh konsentrasi yang dikehendaki dengan PBS sampai didapat konsentrasi yang cocok dan kemudian diencerkan dengan larutan garam atau air destilasi ternyata dapat menghambat produksi iNOS (Fei *et al.*, 2000). Telah dilaporkan bahwa andrographolide dapat digunakan sebagai imunostimulan (Puri *et al.*, 1993).

Extract Andrographolide paniculate dilaporkan juga berifat sebagai anti malaria untuk mmelawan dan menghambat multiplikasi *Plasomodium berghei* (Misra *et al.*, 1992). Andrographolide dapat meningkatkan produksi IFN- $\alpha$  ,IFN- $\gamma$  pada PBMCs dan juga dapat meningkatkan kemampuan fagositosis peritoneal makrofag guinea pig untuk memfagositosis eritrosit ayam (Peng *et al.*, 2002). Andrographolide berkasiat sebagai anti inflamasi (Xia *et al.*, 2005). Andrographolide dapat menghambat perkembangbiakan beberapa potongan sel kanker secara *in vitro* (Rajagopal *et al.*, 2003). Andrographolide mempunyai aktivitas farmakologi yang meyakinkan sebagai kandidat dalam pengobatan immunomodulator (Chiou *et al.*,1998; Kumar *et al.*, 2004; Vojdnani *et al.*, 2006). Selanjutnya Andrographolide dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif dan komplemen (*CAM = complementary and alternative medicine*) (Shen *et al.*, 2002).