

Peranan Echinacea (EFLA[®] 894) sebagai Immunomodulator dalam Infeksi Virus dan Bakteri

KARNEN G.B, SAMSURIDJAL DJAUZI*, TJANDRA YOGA ADITAMA**, WIWIEN HERU**, SABINE CARTELLIERI²

*Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI- RSCM, **Bagian Ilmu Penyakit Paru RS Persahabatan, Jakarta.

Peran imunitas tubuh dalam melawan infeksi sejak ditemukan antibiotika semakin lama semakin dilupakan. Antibiotika dianggap merupakan satu-satunya terapi pada penyakit infeksi. Ketika AIDS mulai dilaporkan pada tahun 1981, mulailah disadari bahwa **antibiotika yang amat poten sekalipun belum tentu dapat mengatasi infeksi jika sistem kekebalan tubuh lumpuh**. Perhatian terhadap peran sistem imun dalam penyembuhan infeksi kemudian meningkat kembali.

Kekebalan tubuh sebenarnya bersifat dinamis, ini berarti kekebalan tubuh dapat menurun atau meningkat. Penurunan sistem imun dapat bersifat ringan, sedang, dan berat⁹.

Penyakit yang dapat menurunkan kekebalan tubuh di antaranya⁹:

1. Infeksi virus

Pada umumnya infeksi virus menurunkan imunitas. Penurunan kekebalan tubuh dapat bersifat sementara misalnya pada SARS, influenza, herpes, morbili, juga common cold (batuk-pilek), tetapi dapat pula menurunkan kekebalan tubuh secara lama dan progresif misalnya HIV.

2. Kanker

Pada penyakit kanker juga terjadi penurunan kekebalan tubuh dan pada kanker lanjut penurunan kekebalan

tubuh menjadi lebih nyata.

3. Penyakit Kronik

Diabetes melitus, sirosis hati, gagal ginjal kronik, tuberkulosis, lepra, juga menurunkan imunitas.

Sistem pertahanan saluran nafas terhadap berbagai mikroorganisme patogen (kuman, virus, jamur) terbagi atas 2 golongan besar yaitu¹⁰:

1. Sistem pertahanan nonspesifik yang meliputi pengaturan suhu dan kelembaban udara, refleks pernapasan (batuk, bersin), sistem mukosilier, lisosim, sel fagosit (makrofag, sel PMN) dll.
2. Sistem pertahanan spesifik yang melibatkan sistem imun, baik sistem imun selular yang diperankan oleh sel limfosit T, maupun humoral yang diperankan oleh sel limfosit B.

Sistem pertahanan nonspesifik tidak memiliki pengenalan antigen spesifik, sedangkan sistem pertahanan spesifik memiliki ciri khas pengenalan antigen spesifik oleh *antigen presenting cells* (APC). Sistem pertahanan nonspesifik berinteraksi dengan sistem pertahanan spesifik melalui produksi sitokin¹⁰.

Sistem pertahanan spesifik terdiri atas berbagai variasi subpopulasi limfosit. Sel limfosit T merupakan limfosit dominan karena berjumlah $\pm 75\%$ dari total limfosit yang mempunyai fungsi

regulasi, memori, dan sitotoksik. Sedangkan 25 % sisanya terdiri dari limfosit B dan sel NK (*Natural Killer*). Sel T terdiri dari CD4 (*T Helper*) dan CD8 (*T suppressor*).

Sel CD4 mengalami diferensiasi menjadi Th0, Th1 dan Th2. Sel Th1 dan Th2 dibedakan berdasarkan sekresi sitokin dan efek inflamasi yang dihasilkan. Sel Th1 terutama berperan terhadap mikroorganisme intraselular seperti kuman M. Tuberkulosis dan sel Th2 terutama berperan terhadap mikroorganisme ekstraselular serta zat yang bersifat alergen. Beberapa sitokin yang disekresi oleh sel Th1 adalah IFN γ , IL-2, dan TNF- α yang akan mengaktifasi makrofag, sedangkan sel Th2 mensekresi IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13 yang akan menstimulir sel limfosit B memproduksi antibodi, merangsang pertumbuhan serta diferensiasi sel Mast dan Eosinofil dalam rangka mengeliminasi mikroorganisme patogen¹⁰.

Defisiensi pada salah satu komponen sistem pertahanan baik nonspesifik maupun spesifik akan mengakibatkan lemahnya pertahanan terhadap infeksi pernapasan. Defisiensi fungsi fagosit, limfosit atau mediator inflamasi seperti sistem komplemen dapat diturunkan atau didapat.

Untuk memperbaiki sistem imun pada pasien dengan gangguan imuniti

seperti malnutrisi, keganasan, HIV/AIDS, dll, akhir-akhir ini dikembangkan imunomodulator/ imunostimulan sebagai terapi ajuvan Fungsi imunomodulator adalah memperbaiki sistem imun yaitu dengan cara stimulasi (imunostimulan) atau menekan/menormalkan reaksi imun yang abnormal (imunosupresan). Penggunaan obat imunostimulan **tidak akan menimbulkan sistem fungsi imun menjadi berlebihan karena bila fungsi imun telah kembali normal, maka obat ini tidak lagi bekerja meningkatkan kekebalan tubuh.** Mekanisme modulasi sistem imun dapat bersifat selular, misalnya pada sel limfosit T, limfosit B, atau makrofag^{9,10}.

Dikenal 2 golongan imunostimulan yaitu imunostimulan biologi dan sintetik. Beberapa contoh imunostimulan biologi adalah sitokin, antibodi monoklonal, jamur, dan tanaman (*herbal*). Sedangkan imunostimulan sintetik yaitu levamisol, isoprinosin, dan muramil peptidase^{9,10}.

Echinacea purpurea telah lama digunakan di Eropa dan Amerika untuk pencegahan dan pengobatan penyakit infeksi pernapasan dan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri maupun virus lainnya (herpes, konjungtivitis, stomatitis, dll) Bahkan bisa dipertimbangkan untuk **membantu dalam pengobatan SARS**, yang cukup meresahkan masyarakat dunia belakangan ini. **Teknologi ekstraksi sangat penting dalam pemilihan jenis produk imunomodulator alami ini**^{1,7}.

Sesungguhnya *Echinacea* memiliki 9 spesies, dari kesembilan spesies tersebut **hanya *Echinacea purpurea* – lah satu-satunya spesies yang direkomendasi secara luas sebagai imunomodulator**^{2,7}.

Memang pada awalnya ada 2 spesies *Echinacea* lainnya yaitu *Echinacea*

angustifolia dengan **parameter Echinacoside** dan *Echinacea pallida* (sering tertukar preparatnya dengan *Echinacea angustifolia*, karena secara fisik sangat mirip) yang pernah dilaporkan memiliki efek imunomodulator, tetapi karena beberapa pengujian klinisnya masih membingungkan, ditetapkan dalam *Commission E Monograph* (**ketentuan baku secara internasional**) bahwa kedua spesies ini dinyatakan **tidak direkomendasikan**^{2,7}.

Untuk *Echinacea purpurea* sendiri ada ketentuan-ketentuan baku yang

ESCOP² :

Herba Echinacea purpurea consist of the fresh or dried aerial parts of Echinacea purpurea (L) Moench harvested at the flowering stage

Commision E⁷ :

Purple coneflower herb consist of the fresh aboveground parts, harvested at flowering time, of Echinacea purpurea (L) Moench and its preparations in effective dosage.

Jadi **preparat terapeutik** yang dimaksud dan **direkomendasikan** oleh **Badan**

Dunia tersebut adalah :

Preparat Fresh Juice (diolah secara *cold processed*) dari bunga segar *Echinacea purpurea*, dan yang diambil hanya bagian atasnya, dipanen pada saat sedang masa mekar.

Untuk mendapatkan preparat *Echinacea purpurea* yang *Fresh juice* (*Expressed Juice*), proses pembuatnya **harus** secara **cold processed**, berarti **tidak boleh** melalui **Cooking** atau **Steaming Steps**¹¹.

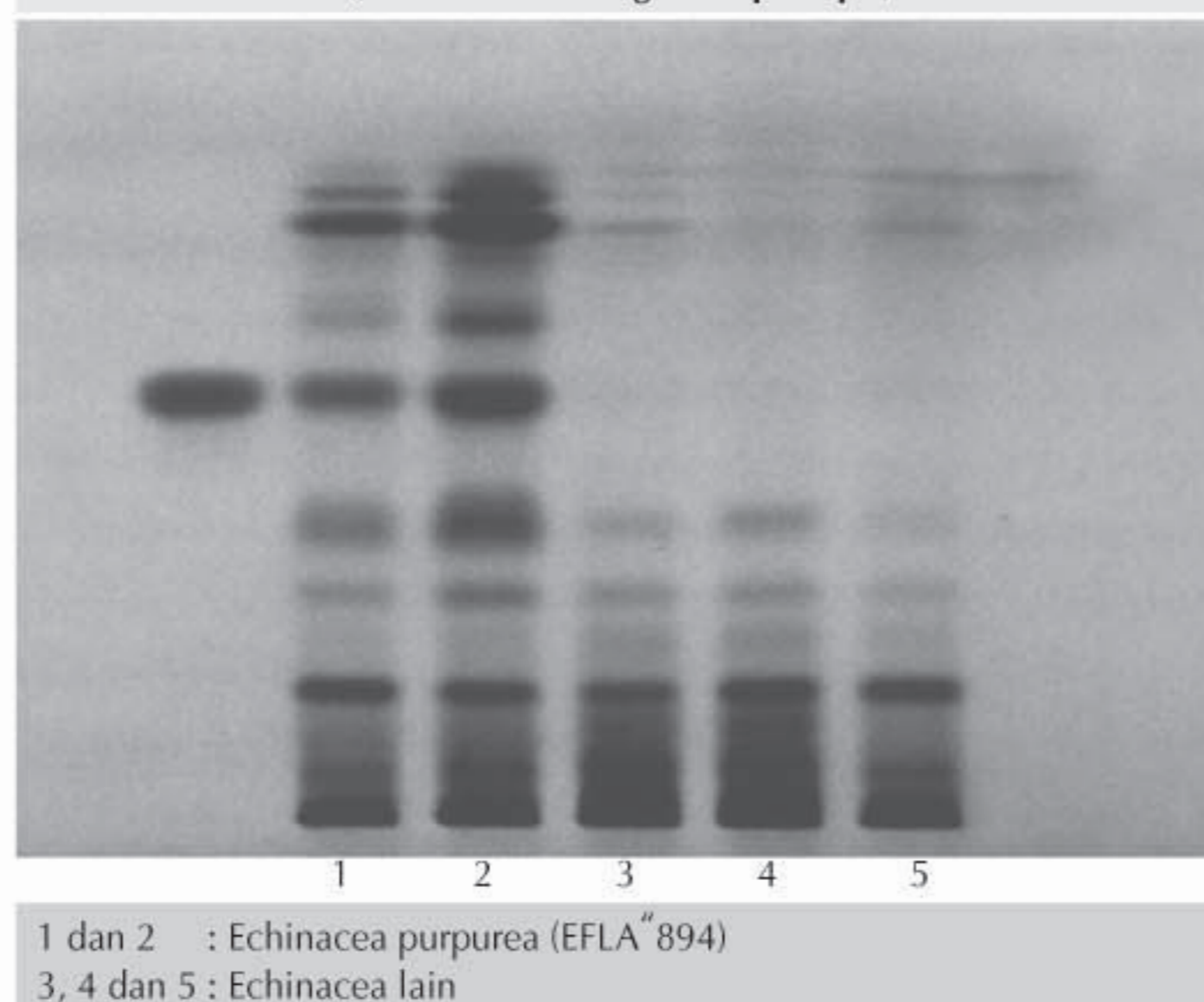
Komponen karakteristik sebagai parameter *Echinacea purpurea* adalah : **Fructofuranoside** dan **Alkilamida**. Sangat penting untuk diper-

hatikan dan dicermati bahwa **Echinacoside** dan **Chicoric Acid** bukan merupakan komponen karakteristik dari *Echinacea purpurea expressed juice* yang direkomendasikan secara internasional tersebut¹¹.

Jadi beberapa hal yang harus diperhatikan dalam pemilihan ekstrak *Echinacea purpurea* yang tepat dan baik adalah¹¹ :

1. Jenis ekstrak harus sesuai dengan apa yang sudah digariskan oleh monograph-monograph yang ditetapkan dan diakui secara internasional.
2. Proses ekstraksi harus secara **cold processed**.

Gambar 1. Perbandingan parameter komponen karakteristik antara EFLA[®] 894 dengan *Echinacea purpurea* lainnya (Metode Kromatografi Lapis Tipis)



1 dan 2 : *Echinacea purpurea* (EFLA[®] 894)
3, 4 dan 5 : *Echinacea* lain

harus dipenuhi baru dapat masuk dalam rekomendasi dalam Monograph tersebut. Jadi **tidak berarti semua ekstrak *Echinacea purpurea* secara otomatis diakui dan direkomendasikan oleh Monograph tersebut**^{2,7}.

Berikut beberapa ketentuan pengertian baku yang asli tentang *Echinacea purpurea* yang dimaksud oleh beberapa badan dunia sbb :

WHO⁸ :

Herbal Echinacea purpurea consist of fresh or dried aerial parts of Echinacea purpurea (L) Moench harvested in full bloom

3. Parameter komponen terapeutiknya adalah *Fructofuranoside* dan *Alkilamida*.
4. Data klinis lengkap. Tidak hanya dilakukan pada hewan semata.
5. Validasi dan kualitas ekstrak harus terstandarisasi secara internasional sehingga dapat dipertanggungjawabkan **data kestabilan** dan **farmakologinya**.

Echinacea purpurea terstandarisasi (EFLA® 894) memenuhi semua kriteria di atas¹¹.

Perbandingan parameter komponen karakteristik antara EFLA® 894 dengan *Echinacea purpurea* lainnya (Metode Kromatografi Lapis Tipis) : lihat gambar 1.

Terlihat bahwa EFLA® 894 memiliki komponen yang lebih stabil dan lengkap. EFLA® 894 yang terkandung dalam IMUNOS® adalah satu-satunya Imunomodulator herbal yang terstandarisasi secara Internasional di Indonesia¹¹.

Ketentuan dosis *Echinacea purpurea* yang direkomendasikan secara internasional untuk ekstrak yang sudah terstandarisasi adalah: **6–9 ml Expressed Juice per hari**. Sembilan ml tersebut setara dengan 500 mg EFLA® 894. Jadi dosis IMUNOS® sangat tepat yaitu cukup Satu Kali Sehari (*Once daily*)^{7,11}.

Efek terapeutik dari *Echinacea purpurea* terstandarisasi (EFLA® 894) adalah : **Merangsang makrofag untuk memproduksi sitokin-sitokin IL-1 ; sedikit IL-2 & IL-6 ; IL-10; IL-12 ; IFN- γ ; dan TNF- α yang lebih mengarah kepada TH-1 sehingga membantu dalam mengatasi Infeksi Virus dan Bakteri. (Efek terapeutik ini sudah diuji pada Human Macrophage secara *in vitro*)^{2,2,7,11}**

Untuk lebih memahami peranan *Echinacea purpurea* sebagai imunomodulator dalam infeksi virus dan bakteri juga dilakukan diskusi tanya jawab antara peserta & pembicara serta moderator. Beberapa diantaranya yang

Tabel. Beberapa uji klinis *Echinacea purpurea Expressed Juice* sebagai berikut ^{2,7,8,11}:

Study	Parameters	n / LoE	Randomized, Double blind, Placebo controlled	Outcome
Hoheisel O. et al ; 1997	Treatment of Common Cold	120 / 1	r, d, p	Recovery 4 days Versus 8 days
Schoneberger D et Al ; 1992 (= Grimm W 1999)	Treatment of recurring Respiratory infections	108 / 1	r, d, p	Incidence, duration & severity of colds was lower in verum group
Coeugniet E et al ; 1986	Treatment of recurrent Vaginal candidiasis	203		Recurrence reduced from 60,5 % to 15 resp. 5 % ; statically sign. Normalization of immunity
Baetgen D et al ; 1988	Treatment of pertussis, i.m. application	170	retrospective	Verum group was comparable to antibiotic therapy
Baetgen D et al ; 1988	Bronchitis	1280	retrospective	Verum group better than antibiotic therapy
Berg et al ; 1998	Pre-exercise treatment For tri-athletes	42 / 1	r, d, p	There are no respiratory Infections in the verum Group, 3 respective 4 Cases in the other groups 85 % overall success rate

n = Number of patients ; LoE = Level of Evidence

berkaitan langsung adalah sebagai berikut :

Pertanyaan

Dalam profesi sebagai ahli radiologi tentu rentan dengan penurunan imunitas tubuh.

Apakah imunomodulator *Echinacea* ini bisa membantu

Jawaban

Dengan teknologi proteksi dalam bidang radiologi saat ini, diharapkan risiko itu kecil. Walaupun ada potensi bahwa paparan radiasi dapat menurunkan kekebalan tubuh, tetapi tidak berarti orang yang bekerja di sana akan otomatis daya tahan tubuhnya menurun. Jadi perlu dianalisa dahulu, apakah memang ada tanda penurunan dan penggunaan *Echinacea* disesuaikan sebatas dengan indikasinya.

Pertanyaan

Penggunaan obat-obat herbal masih perlu diselidiki ?

Jawaban

Memang perlu, walaupun obat-obat herbal itu relatif sudah dipakai cukup lama, sebagai contoh *Echinacea* yang sudah dipakai > 100 tahun secara empirik dilihat aman tetapi tetap harus dilihat kemungkinan efek samping dan kualitas. Seperti hasil diskusi dengan para pakar obat ini bahwa disebutkan yang terpenting adalah **validasi dan kualitas proses pembuatan ekstraksinya**. Pada proses ekstraksi yang tidak baik, bisa terjadi kontaminasi dan ini tentunya akan memberikan pengaruh.

Pertanyaan

Kita telah memiliki sistem imun, apakah memodulasi sisten imun ini bisa beresiko atau tidak

Jawaban

Maksudnya mungkin apakah terjadi *over stimulated*. Sebenarnya dalam sistem kekebalan tubuh kita ada sistem homeostasis, dimana pada waktu kita picu itu dengan sendirinya akan terjadi

Pertanyaan

Bagaimana dengan jenis *Echinacea angustifolia*

Jawaban

Berdasarkan data uji klinis yang ada, dan dari Monograph resmi yang ada, hanya *Echinacea purpurea* yang **data-data pendukungnya lebih kuat, jelas dan banyak.**

Pertanyaan

Apakah kandungan aktif *Echinacea angustifolia* sama dengan *Echinacea purpurea*

Jawaban

Tidak. *Echinacea angustifolia* parameter-nya adalah Echinacoside, sedangkan *Echinacea purpurea* tidak mengandung Echinacoside.

Pertanyaan

Apakah efeknya berbahaya jika penggunaan *Echinacea purpurea* lebih lama dari yg dianjurkan, seperti menekan sistem imun

Jawaban

Anjuran penggunaan selama 6 – 8 minggu adalah untuk **optimalisasi efek imunomodulator** yang terjadi pada pasien. Jika penggunaan tetap diteruskan pun **tidak pernah** ada laporan bahwa *Echinacea purpurea* menekan sistem imun, karena kerjanya lebih pada pengaturan **fungsi sistem imun.**

Pertanyaan

Meta analisis *Echinacea purpurea* yang sdh dilakukan untuk kasus apa saja.

Jawaban

Meta analisis *Echinacea purpurea* yang telah dilakukan adalah untuk kasus-kasus infeksi saluran pernapasan atas termasuk *common cold*.

Pertanyaan

Bagaimana penggunaan *Echinacea purpurea* untuk kasus demam berdarah

Jawaban

Belum ada penelitian penggunaannya, tetapi jika dikaji dari mekanisme kerjanya, maka *Echinacea purpurea* **tidak dianjurkan** untuk kasus demam berdarah karena stimulasi makrofag dapat berakibat peningkatan TNF- α , dimana hal ini bisa memicu terjadinya

Haemorrhagic Fever.

Pertanyaan

Bagaimana pendapat anda tentang kombinasi *Echinacea purpurea* (EFLA 894) dengan Zink serta Selenium pada IMUNOS?

Jawaban

Tidak masalah, sebab penggunaan *Echinacea* di negara-negara Eropa pun terutama pada kasus infeksi saluran pernafasan sering dikombinasi dengan Zink dan Selenium. Zink dan Selenium memang memiliki efek fisiologi terhadap peningkatan sistem imun seluler dan efek antioksidan.


Pertanyaan

Jika *Echinacea purpurea* (EFLA 894) dikombinasi dengan Zink dan Selenium, bagaimana kita tahu efek klinis IMUNOS disebabkan oleh EFLA 894 atau karena Zink serta Selenium

Jawaban

Memang jika ditanya untuk IMUNOS, efek klinis yang ada ditimbulkan oleh komponen yang mana dari ketiga komposisi tersebut tentulah sulit untuk diketahui, tetapi yang perlu diingat bahwa *Echinacea purpurea* secara preparat **tunggal** memberikan efek klinis yang **signifikan** ^{1,2,3,4,6,7,11}.

Demikian ulasan secara detail dan terperinci yang dipaparkan pada **Simposium Peranan Echinacea sebagai Imunomodulator dalam infeksi Virus dan Bakteri.** Dapatlah dimengerti bahwa memang penggunaan imunomodulator dalam berbagai infeksi virus dan bakteri perlu diperhitungkan, karena memang memiliki keunggulan terutama dalam pencegahan dan percepatan penyembuhan bahkan menekan rekurensi. Tetapi sangat penting untuk dapat memilih jenis imunomodulator yang dibutuhkan **sesuai dengan kasus dan indikasi** masing-masing obat, mengacu pada **mekanisme kerja yang jelas dan sudah terbukti secara klinis pada manusia** bukan hanya melalui uji coba pada hewan. Setelah itu yang tidak kalah penting lagi yaitu harus diper-

hatikan **kualitas, mutu yang merupakan implementasi dari proses ekstraksi yang digunakan, apakah sudah sesuai dengan standar-standar baku yang telah digariskan.** Dengan melaksanakan prosedur pemilihan di atas, maka penggunaan imunomodulator pun dapat memberikan **hasil terapi yang optimal.** 

Daftar Pustaka

1. *Echinacea purpurea*: R. Bauer. M, Netsch, M.H. Kreuter : Food Processing Japan- 2001 vol. 36 hlm. 58-62.
2. *Echinacea purpurea*; E.SCOP / European Scientific Cooperative On Phytotherapy United Kingdom; 1999.
3. *Echinacea* When Should It be Used? Kerry Bone BSc. Dip Phyt FNIMH. FNHAA.. MCPP; The European Journal of Herbal Medicine 1997; hlmn. 13-17.
4. *Echinacea*; James Brodsky, R.Ph. DPh, N.D.; Continuing Education Module; Natural Healing Track; University of Southern California, 1999.
5. Benefit-Risk Assesment of the Squeezed Sap of the Purple cone-flower (*Echinacea purpurea*) for Long Term Oral Immunostilation; M.J. Parnham; Phytomedicin; 1996; Vol. 3 (1); hlmn. 95-102.
6. *Echinagard* Treatment Shortens the Course of Common Cold: A double Blind Placebo-Control Clinical Traial; O. Hoheisel MD, M. Sandberg et European Journal of Clinical Research; 1997; Swedia; Vol. 9; hlmn 261 -268.
7. *Herbal Medicine: Echinacea*; hlmn. 88-102; Adapted from The Complete German Commission E Monograph – Therapeutic Guide to Herbal Medicine; 1998.
8. WHO Monograph on Selected Medical Plant; hlmn 140—142; 1999
9. Perkembangan Imunomodulator; DR. Dr. Samsuridjal Djauzi, SpPD-KAI. FACP, Simposium Peranan Echinacea sebagai Imunomodulator dalam Infeksi Virus dan Bakteri; Hotel Borobudur: 24 Mei 2003.
10. Peranan Imunomodulator pada Infeksi Saluran Pernapasan; Dr. Wiwien Heru. Ph.D.SpP: Simposium.Peranan Echinacea Sebagai Imunomodulator Dalam Infeksi Virus dan Bakteri; Hotel Borobudur; 24 Mei 2001
11. *Echinacea purpurea*: Substance Characteristic and Immunologic Active Principles; M.H Kreuter PhD; Sabine Cartellieri.

¹ Disampaikan pada Simposium Peranan Echinacea (EFLA® 894) sebagai Imunomodulator dalam Infeksi Virus dan bakteri di Hotel Borobudur, Jakarta, 24 Mei 2003.

² Sabine Cartillieri mewakili Matthias Heinrich Kreuter.