BAB I PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Seiring dengan makin berkembangnya pemahaman mengenai respon imun tubuh dalam menghadapi infeksi maupun penyakit lain, makin berkembang pula penelitian mengenai komponen yang dapat mempengaruhi respon imun tersebut. Adanya pengetahuan mengenai bagaimana sel berkomunikasi (berinteraksi) memungkinkan kita untuk mengembangkan cara memanipulasi jalur komunikasi tersebut.¹

Bahan-bahan yang dapat memodulasi sistem imun tubuh dikenal sebagai imunomodulator. Imunomodulator ini terdiri atas imunostimulator, imunorestorasi, dan immunosupresi. Secara klinis imunomodulator digunakan pada pasien dengan gangguan imunitas, antara lain pada kasus keganasan, HIV/AIDS, malnutrisi, alergi, dan lain-lain.

Saat ini kita mengenal berbagai bahan yang dinyatakan dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap penyakit yang disebut sebagai imunostimulator. Bahan-bahan herbal yang digunakan sebagai imunostimulator antara lain *Morinda citrifolia*, *Centella asiatica*, jamur *Maitake*, *Echinacea* dan *Phyllanthus* sp. Bahan-bahan tersebut dipercaya memiliki berbagai khasiat yang menguntungkan bagi kesehatan. Ekstrak *Echinacea* dinyatakan memiliki efek stimulasi sistem imun, antiinflamasi dan antiinfeksi, *Phyllanthus* sp. dipercaya memiliki efek antivirus, antiinflamasi, analgetik dan masih banyak lagi, sedangkan jamur *Maitake* sejak dahulu dipercaya sebagai bahan makanan yang bernilai gizi sangat tinggi dan dapat mencegah dan menyembuhkan berbagai penyakit. Selain bahan-bahan herbal di atas, terdapat pula bahan-bahan imunostimulator lain seperti interferon, lamivudin yang telah diakui kegunaannya dan digunakan secara luas dalam pengobatan hepatitis B dan C, infeksi HIV/AIDS.

Sejalan dengan meningkatnya pengetahuan dan kesadaran masyarakat mengenai kesehatan, produksi dan konsumsi berbagai bahan ini juga meningkat. Saat ini di Indonesia beredar ratusan produk berbahan herbal baik dari dalam maupun luar negeri. Produk-produk tersebut terdaftar sebagai obat tradisional dan suplemen makanan.

WHO memperkirakan sekitar 80% penduduk bumi menggunakan obat-obatan herbal tradisional

(dari bahan tumbuh-tumbuhan termasuk jamur) sebagai pengobatan primer sedangkan 20% sisanya, terutama di negara maju, menggunakan obat yang berasal dari tumbuhan.² Penggunaan obat-obatan berbahan herbal di Amerika Serikat meningkat sampai 385% pada periode 1990-1997, dengan nilai penjualan mencapai 3,4 milyar dolar.³

Di Indonesia penggunaan obat-obatan tradisional sudah dikenal sejak ratusan tahun yang lalu dan makin populer dengan makin berkembangnya industri obat tradisional. Meskipun masyarakat sebagai konsumen mengakui adanya dampak positif dari konsumsi obat-obatan tersebut, namun bukti ilmiah dari manfaatnya tetap diperlukan dan tidak dapat dilupakan kemungkinan adanya efek samping dan efek simpang penggunaan obat-obatan tersebut.

B. PERMASALAHAN

- Makin meningkatnya pengetahuan dan kesadaran masyarakat mengenai pentingnya kesehatan ditambah dengan gencarnya informasi mengenai berbagai obat herbal yang dinyatakan dapat meningkatkan kesehatan, menyebabkan masyarakat mengkonsumsinya tanpa benar-benar mengetahui efek dari obat-obatan tersebut.
- Banyaknya bahan aktif yang terkandung pada masing-masing tanaman yang dinyatakan memiliki efek imunomodulator menyebabkan kesulitan untuk menentukan komponen mana yang benar-benar menimbulkan efek tersebut.
- Masih sedikitnya uji klinis yang baik pada manusia mengenai efek farmakologis dari obat-obat imunomodulator ini.
- Produk yang beredar di pasaran belum mampu menjawab pertanyaan dasar, yaitu apakah efek terapinya lebih baik dibandingkan dengan plasebo, apakah penggunaannya aman dan bagaimana efek terapi dan *cost effectiveness*-nya dibandingkan dengan terapi lain berdasarkan hasil penelitian dengan metodologi yang baik.

C. TUJUAN

Terwujudnya kajian ilmiah sebagai dasar rekomendasi bagi para pembuat kebijakan mengenai pemberian terapi imunomodulator.

BAB II METODOLOGI PENILAIAN

A. Strategi Penelusuran Kepustakaan

Penelusuran artikel dilakukan melalui *Medline, Ingenta, Highwire, Cochrane Library* dan jurnal yang berkaitan seperti: *International Journal of Immunology, Journal of Clinical of Epidemiology, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Alternate Clinical Microbiology Reviews, Medicinal Mushrooms and Cancer, Journal American Botanical Council, American Journal Medicine, Journal Alternative Complimentary Medicine, Annals of Internal Medicine* dalam 15 tahun terakhir (1989-2003).

Informasi juga didapatkan dari buku-buku tentang terapi herbal dari beberapa negara.

Kata kunci *immunomodulator, immunostimulant, herbal therapy, maitake, echinaceae, phyllanthus, RCT, common cold, hepatitis, cancer, HIV, AIDS.*

B. Hierarchy of evidence dan Derajat Rekomendasi

Hierarchy of evidence dan derajat rekomendasi diklasifikasikan berdasarkan definisi dari *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* yang berasal dari *US Agency for Health Care Policy and Research.*

Hierarchy of evidence :

- Ia. *Meta-analysis of randomized controlled trials.*
- Ib. Minimal satu *randomized controlled trials.*
- IIa. Minimal penelitian *non-randomized controlled trials.*
- IIb. *Cohort dan Case control studies*
- IIIa. *Cross-sectional studies*
- IIIb. *Case series dan case report*
- IV. Konsensus dan pendapat ahli

Derajat rekomendasi :

- A. Pembuktian yang termasuk dalam tingkat Ia dan Ib.
- B. Pembuktian yang termasuk dalam tingkat IIa dan II b.
- C. Pembuktian yang termasuk dalam tingkat IIIa, IIIb dan IV.

C. Ruang Lingkup Pembahasan

Imunomodulator yang akan dikaji pada topik ini dibatasi pada imunostimulator yang beredar di Indonesia, yaitu jamur *Maitake, Echinaceae* dan *Phyllanthus*, meskipun masih terdapat jenis imunostimulator lain di Indonesia.

BAB III IMUNOMODULATOR

Sistim imun dibagi atas dua jenis, yaitu sistim imun kongenital atau nonspesifik dan sistim imun didapat atau *adaptive* atau spesifik. Mekanisme pertahanan tubuh oleh sistim imun kongenital bersifat spontan, tidak spesifik, dan tidak berubah baik secara kualitas maupun kuantitas bahkan setelah paparan berulang dengan patogen yang sama. Sedangkan sistim imun didapat muncul setelah proses mengenal oleh limfosit (*clonal selection*), yang tergantung pada paparan terhadap patogen sebelumnya. Adanya sistim imun kongenital memungkinkan respon imun dini untuk melindungi tubuh selama 4-5 hari, yang merupakan waktu yang diperlukan untuk mengaktifasai limfosit (imunitas didapat). Mekanisme pertahanan tubuh ini dibagi atas 3 fase⁴:

1. *Immediate phase*, ditandai oleh terdapatnya komponen sistim imun kongenital (makrofag dan neutrofil), yang beraksi langsung terhadap patogen tanpa diinduksi. Jika mikroorganisme (m.o) memiliki molekul permukaan yang dikenali oleh fagosit (makrofag dan neutrofil) sebagai benda asing, akan diserang atau dihancurkan secara langsung. Bila m.o dikenali sebagai antibodi, maka protein komplemen yang sesuai yang berada di plasma akan berikatan dengan m.o, kompleks ini kemudian dikenal sebagai benda asing oleh fagosit dan kemudian diserang atau dihancurkan.
2. *Acute-phase proteins* atau *early phase*, muncul beberapa jam kemudian, diinduksi, tetapi masih bersifat nonspesifik, timbul bila fagosit gagal mengenal m.o melalui jalur diatas. M.o akan terpapar terhadap *acute-phase proteins* (APPs) yang diproduksi oleh hepatosit dan kemudian dikenali oleh protein komplemen. Kompleks m.o, APPs, dan protein komplemen kemudian dikenali oleh fagosit dan diserang serta dihancurkan.
3. *Late phase*, merupakan respon imun didapat timbul 4 hari setelah infeksi pertama, ditandai oleh *clonal selection* limfosit spesifik. Pada fase ini dibentuk molekul dan sel efektor pertama.

Imunomodulator

Imunomodulator adalah obat yang dapat mengembalikan dan memperbaiki sistem imun yang fungsinya terganggu atau untuk menekan yang fungsinya berlebihan.⁵

Obat golongan imunomodulator bekerja menurut 3 cara, yaitu melalui⁵:

- Imunorestorasi
- Immunostimulasi
- Imunosupresi

Imunorestorasi dan immunostimulasi disebut immunopotensiasi atau *up regulation*, sedangkan imunosupresi disebut *down regulation*.⁵

A. Imunorestorasi⁵

Ialah suatu cara untuk mengembalikan fungsi sistem imun yang terganggu dengan memberikan berbagai komponen sistem imun, seperti: immunoglobulin dalam bentuk *Immune Serum Globulin* (ISG), *Hyperimmune Serum Globulin* (HSG), plasma, *plasmapheresis*, *leukopheresis*, transplantasi sumsum tulang, hati dan timus.

1. ISG dan HSG

Diberikan untuk memperbaiki fungsi sistem imun pada penderita dengan defisiensi imun humoral, baik primer maupun sekunder. ISG dapat diberikan secara intravena dengan aman. Defisiensi immunoglobulin sekunder dapat terjadi bila tubuh kehilangan Ig dalam jumlah besar, misalnya pada sindrom nefrotik, limfangiektasi intestinal, dermatitis eksfoliatif dan luka bakar.

2. Plasma

Infus plasma segar telah diberikan sejak tahun 1960 dalam usaha memperbaiki sistem imun. Keuntungan pemberian plasma adalah semua jenis immunoglobulin dapat diberikan dalam jumlah besar tanpa menimbulkan rasa sakit.

3. *Plasmapheresis*

Plasmapheresis (pemisahan sel darah dari plasma) digunakan untuk memisahkan plasma yang mengandung banyak antibodi yang merusak jaringan atau sel, seperti pada penyakit: miastenia gravis, sindroma *goodpasture* dan anemia hemolitik autoimun.

4. *Leukopheresis*

Pemisahan leukosit secara selektif dari penderita telah dilakukan dalam usaha terapi artritis

reumatoid yang tidak baik dengan cara-cara yang sudah ada.

B. Imunostimulasi⁵

Imunostimulasi yang disebut juga imunopotensiasi adalah cara memperbaiki fungsi sistem imun dengan menggunakan bahan yang merangsang sistem tersebut. *Biological Response Modifier* (BRM) adalah bahan-bahan yang dapat merubah respons imun, biasanya meningkatkan.

Bahan yang disebut imunostimulator itu dapat dibagi sebagai berikut:

1. Biologik

a. Hormon timus

Sel epitel timus memproduksi beberapa jenis hormon yang berfungsi dalam pematangan sel T dan modulasi fungsi sel T yang sudah matang. Ada 4 jenis hormon timus, yaitu timosin alfa, timolin, timopietin dan faktor humoral timus. Semuanya berfungsi untuk memperbaiki gangguan fungsi imun (imunostimulasi non-spesifik) pada usia lanjut, kanker, autoimunitas dan pada defek sistem imun (imunosupresi) akibat pengobatan. Pemberian bahan-bahan tersebut jelas menunjukkan peningkatan jumlah, fungsi dan reseptor sel T dan beberapa aspek imunitas seluler. Efek sampingnya berupa reaksi alergi lokal atau sistemik.

b. Limfokin

Disebut juga interleukin atau sitokin yang diproduksi oleh limfosit yang diaktifkan. Contohnya ialah *Macrophage Activating Factor* (MAF), *Macrophage Growth Factor* (MGF), *T-cell Growth Factor* atau Interleukin-2 (IL-2), *Colony Stimulating Factor* (CSF) dan interferon gama (IFN- γ). Gangguan sintesis IL-2 ditemukan pada kanker, penderita AIDS, usia lanjut dan autoimunitas.

c. Interferon

Ada tiga jenis interferon yaitu alfa, beta dan gama. INF- α dibentuk oleh leukosit, INF- β dibentuk oleh sel fibroblas yang bukan limfosit dan IFN- γ dibentuk oleh sel T yang diaktifkan. Semua interferon dapat menghambat replikasi virus DNA dan RNA, sel normal dan sel ganas serta memodulasi sistem imun.

d. Antibodi monoklonal

Diperoleh dari fusi dua sel yaitu sel yang dapat membentuk antibodi dan sel yang dapat hidup terus menerus dalam biakan sehingga antibodi tersebut dapat dihasilkan dalam jumlah yang besar. Antibodi tersebut dapat mengikat komplemen, membunuh sel tumor manusia dan tikus in vivo.

e. *Transfer factor* / ekstrak leukosit

Ekstrak leukosit seperti *Dialysed Leucocyte Extract* dan *Transfer Factor* (TF) telah digunakan dalam imunoterapi. Imunostimulasi yang diperlihatkan oleh TF yang spesifik asal leukosit terlihat pada penyakit seperti kandidiasis mukokutan kronik, koksidiomikosis, lepra lepromatosa, tuberkulosis, dan vaksinia gangrenosa.

f. *Lymphokin-Activated Killer* (LAK) *cells*

Adalah sel T sitotoksik singeneik yang ditimbulkan in vitro dengan menambahkan sitokin seperti IL-2 ke sel-sel seseorang yang kemudian diinfuskan kembali. Prosedur ini merupakan imunoterapi terhadap keganasan.

g. Bahan asal bakteri

- BCG (*Bacillus Calmette Guerin*), memperbaiki produksi limfokin dan mengaktifkan sel NK dan telah dicoba pada penanggulangan keganasan (imuno-stimulan non-spesifik).
- *Corynebacterium parvum* (*C. parvum*), digunakan sebagai imunostimulasi non-spesifik pada keganasan.
- *Klebsiella dan Brucella*, diduga memiliki efek yang sama dengan BCG.
- *Bordetella pertusis*, memproduksi *Lymphocytosis Promoting Factor* (LPF) yang merupakan mitogen untuk sel T dan imunostimulan.
- Endotoksin, dapat merangsang proliferasi sel B dan sel T serta mengaktifkan makrofag.

h. Bahan asal jamur

Berbagai bahan telah dihasilkan dari jamur seperti lentinan, krestin dan schizophyllan. Bahan-bahan tersebut merupakan polisakarida dalam bentuk beta-glukan yang dapat meningkatkan fungsi makrofag dan telah banyak digunakan dalam pengobatan kanker sebagai imunostimulan non-spesifik.⁵ Penelitian terbaru menemukan jamur Maitake (*Grifola frondosa*) yang mengandung beta-glukan yang lebih poten sebagai imunostimulan

pada pasien dengan HIV-AIDS, keganasan, hipertensi dan kerusakan hati (*liver ailments*).⁶

2. Sintetik⁵

a. Levamisol

Merupakan derivat tetramizol yang dapat meningkatkan proliferasi dan sitotoksitas sel T serta mengembalikan anergi pada beberapa penderita dengan kanker (imunostimulasi non-spesifik). Telah digunakan dalam penanggulangan artritis reumatoid, penyakit virus dan lupus eritematosus sistemik.

b. Isoprinosin

Disebut juga isosiplex (ISO), adalah bahan sintesis yang mempunyai sifat antivirus dan meningkatkan proliferasi dan toksitas sel T. Diduga juga membantu produksi limfokin (IL-2) yang berperan pada diferensiasi limfosit, makrofag dan peningkatan fungsi sel NK.

c. Muramil Dipeptida (MDP)

Merupakan komponen aktif terkecil dari dinding sel *mycobacterium*. Pada pemberian oral dapat meningkatkan sekresi enzim dan monokin. Bila diberikan bersama minyak dan antigen, MDP dapat meningkatkan baik respons seluler dan humoral.

d. Bahan-bahan lain

Berbagai bahan yang telah digunakan secara eksperimental di klinik adalah:

- Azimexon dan ciamexon: diberikan secara oral dan dapat meningkatkan respons imun seluler.
- Bestatin: diberikan secara oral dan dapat meningkatkan respons imun seluler dan humoral.
- Tuftsin: diberikan secara parenteral dan dapat meningkatkan fungsi makrofag, sel NK dan granulosit.
- Maleic anhydride, divinyl ether copolymer: diberikan secara parenteral dan dapat meningkatkan fungsi makrofag dan sel NK.
- 6-phenil-pyrimidol: diberikan secara oral dan dapat meningkatkan fungsi makrofag dan sel NK.

C. Imunosupresi⁵

Merupakan suatu tindakan untuk menekan respons imun. Kegunaannya di klinik terutama pada transplantasi untuk mencegah reaksi penolakan dan pada berbagai penyakit inflamasi yang menimbulkan

kerusakan atau gejala sistemik, seperti autoimun atau auto-inflamasi.

1. Steroid

Steroid seperti glukokortikoid atau kortikosteroid (KS) menunjukkan efek anti-inflamasi yang luas dan imunosupresi. Efek ini nampak dalam berbagai tingkat terhadap produksi, penerahan, aktivasi dan fungsi sel efektor. Efek anti-inflamasi dan efek imunosupresi KS sulit dibedakan karena banyak sel, jalur dan mekanisme yang sama terlibat dalam kedua proses tersebut. KS efektif terhadap penyakit autoimun yang sel T dependen seperti tiroiditis Hashimoto, berbagai kelainan kulit, polymiositis, beberapa penyakit reumatik, hepatitis aktif dan *inflammatory bowel disease*.

2. Cyclophosphamide atau cytoxan dan chlorambucil

Merupakan *alkylating agent* yang dewasa ini banyak digunakan dalam pengobatan imun, sebagai kemoterapi kanker dan pada transplantasi sumsum tulang. Oleh karena efek toksiknya, hanya digunakan pada penyakit berat.

3. Anatagonis purin: Azathioprine dan Mycophenolate Mofetil

Azathioprine (AT) digunakan di klinik sebagai transplantasi, artritis reumatoid, LES, *inflammatory bowel disease*, penyakit saraf dan penyakit autoimun lainnya. Mycophenolate Mofetil (MM) adalah inhibitor iosine monophosphate dehydrogenase, yang berperan pada sintesis guanosin. Digunakan pada transplantasi (ginjal, jantung, hati), artritis reumatoid dan kondisi lain seperti psoriasis.

4. Cyclosporine-A, Tacrolimus (FK506) dan Rapamycin

Ketiga obat di atas digunakan untuk mencegah reaksi penolakan pada transplantasi antara lain: sumsum tulang dan hati.

5. Methotrexate (MTX)

Merupakan antagonis asam folat yang digunakan sebagai anti kanker dan dalam dosis yang lebih kecil digunakan pada pengobatan artritis reumatoid, juvenile artritis reumatoid, polymyositis yang steroid resisten dan dermomyositis, sindrom Felty, sindrom Reiter, asma yang steroid dependen dan penyakit autoimun lain.

6. Imunosupresan lain

Radiasi, drainase duktus torasikus dan pemberian interferon dosis tinggi telah digunakan secara eksperimental dalam klinik sebagai imunosupresan. Di masa mendatang sudah dipikirkan penggunaan prostaglandin, prokarbazin, miridazol dan antibodi anti sel T.

7. Antibodi monoklonal

Antibodi dapat merupakan suatu imunosupresan yang aktif baik untuk sel B maupun sel T. Berbagai antibodi monoklonal seperti terhadap *Leucocyte Differentiation Antigen* dapat menekan imunitas spesifik dan non-spesifik seperti CD3 dan CD8. Dengan diketahuinya peranan sitokin dan ditemukannya reseptor terhadap sitokin yang larut, telah dipikirkan pula untuk menggunakan mekanisme ini untuk mempengaruhi respons imun.

BAB IV HASIL DAN DISKUSI

A. JAMUR MAITAKE

Maitake (*Grifola frondosa*), berasal dari Jepang dan merupakan jamur yang dapat dimakan, dikenal juga dengan nama *dancing mushroom* dan *hen of the woods* mengingat bentuknya mirip kupu-kupu menari dan ekor ayam yang tumbuh pada akar dan bagian bawah pohon oak, elm, persimmon dll. Di negeri asalnya, jamur ini sudah digunakan sejak ratusan tahun lalu sebagai makanan kelas satu dan diyakini memiliki khasiat dalam meningkatkan daya tahan tubuh. Di luar Jepang, jamur ini ditemukan di hutan-hutan timur Asia, Eropa dan bagian timur Amerika Utara.^{6,7,8,9}

Pada tahun 1980-an, para peneliti Jepang telah mencoba melakukan berbagai penelitian tentang Maitake dan khasiatnya pada sistem imun, kanker, tekanan darah dan kadar kolesterol. Penelitian tersebut umumnya dilakukan pada mencit dan percobaan di laboratorium secara in vitro. Telah berhasil dibuktikan bahwa ekstrak Maitake dapat merangsang sistem imun tubuh dan mengaktifkan sel serta protein tertentu yang menyerang kanker, termasuk makrofag, sel *Natural Killer* (NK), interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-2 (IL-2). Penemuan tersebut memberi angin segar dalam dunia kedokteran sebagai alternatif dalam pengobatan berbagai penyakit. Di bagian dunia lain, informasi ini mendapat sambutan hangat dengan dilakukannya berbagai penelitian tentang efek Maitake tersebut pada manusia.^{6,8,9,10}

Sampai saat ini, uji klinis efek antitumor Maitake pada kanker prostat dan payudara masih dalam pelaksanaan fase I/II yang dilakukan di Jepang dan Amerika Serikat.¹⁰

1. Zat aktif Maitake

Dari penelitian terdahulu terhadap jamur lain seperti Karawatake, Shiitake dan Suehirotake, telah dibuktikan melalui uji klinis memiliki khasiat sebagai obat anti-kanker. Adapun komponen jamur yang memiliki efek biologik dan terapeutik tersebut merupakan suatu polisakarida yang juga dimiliki oleh Maitake. Hal inilah yang mendasari dilakukannya penelitian terhadap Maitake sebagai obat anti kanker.⁸

Zat aktif tersebut bernama beta-glukan dengan komposisi polisakarida beta-glukan (beta-1,6 glukan

dan beta-1,3 glukan) dan protein dengan berat molekul sekitar 1,000,000 yang selanjutnya dikenal dengan nama fraksi D. Fraksi ini merupakan ekstrak dari mycelium dan tubuh buah (*fruiting body*) Maitake.^{6,7}

Pemurnian fraksi D menghasilkan fraksi MD. Fraksi MD ini diekstraksi dan difraksikan dari mycelia dan tubuh buah *Grifola frondosa* atau *G. albicans*, *G. umbellata* dan *G. gigantea*. Para peneliti menemukan fraksi MD secara signifikan memiliki efek inhibisi terhadap pertumbuhan tumor dan aktivitas imunopotensiasi yang lebih kuat bila dibandingkan dengan fraksi D.^{6,7}

2. Farmakologi

Fraksi D memiliki beberapa aktivitas biologis dan imunologis yang tergantung pada karakteristik glukan seperti berat molekul, kelarutan dalam air, jumlah rantai cabang, dan konformasi.¹¹

Dibandingkan dengan jamur lain, fraksi D memiliki kelebihan berupa berat molekul yang lebih besar dan adanya rantai cabang beta-1,6-glukan yang tidak dimiliki ketiga jamur di atas.^{6,7} Ratio rantai cabang dan berat molekul (1-->3)-beta-D-glukans adalah faktor penting dalam produksi sitokin oleh makrofag.¹² Dengan demikian semakin besar kemungkinan fraksi tersebut untuk mencapai dan mengaktifkan sel-sel imun dalam jumlah yang lebih besar.^{6,7}

Kelarutan dalam air

Kelarutan 1,3-beta-D-glukan, terutama dengan berat molekul lebih besar daripada 100 kD, rendah. Hal ini memegang peranan dalam kemampuannya merangsang makrofag untuk menghasilkan TNF in vitro.¹¹

Polisakarida dengan berat molekul 1,000,000 tidak bisa diserap oleh usus. Beberapa peneliti mengemukakan teori bahwa bakteri usus memecah molekul tersebut menjadi molekul yang lebih kecil sehingga bisa melewati membran sel untuk seterusnya masuk ke sirkulasi dan mengaktifkan sistem imun. Teori lain menyatakan molekul yang lebih kecil tersebut terikat pada protein dimana kompleks gula-protein ini saat berada dalam sirkulasi dikenali oleh tubuh sebagai benda asing

yang akhirnya mengaktifkan sistem imun. Peneliti lain mengemukakan bahwa polisakarida tersebut tidak diserap, pengaktifan sistem imun terjadi melalui interaksinya dengan sel-sel imun di usus (*Peyer patches*).⁹

3. Mekanisme Maitake sebagai imunostimulator

Maitake dapat berfungsi sebagai antitumor, ajuvan, aktivasi komplemen dan peningkatan permeabilitas vaskular dan lain-lain.¹¹

Aktivasi respons imun non spesifik melalui aktivasi makrofag yang menghasilkan sitokin dan TNF. TNF merupakan sitokin kunci dalam jaringan sitokin dalam proses apoptosis langsung pada berbagai tumor.¹¹

Aktivasi respons imun seluler

Fraksi D menurunkan aktivasi sel B dan mengaktifkan sel T helper, sehingga terjadi peningkatan respons imun seluler. Selain itu, fraksi D juga menginduksi produksi interferon (IFN)- γ , interleukin (IL)-12 p70 dan IL-18 oleh sel ginjal dan sel kelenjar getah bening, tetapi menekan IL-4. Maitake membuat dominasi Th-1 pada pasien kanker dengan dominasi Th-2 pada sistem imunnya. Diketahui bahwa pasien dengan kanker mengalami aktivasi Th-2 yang memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13 dan mengaktifkan reaksi imun humoral. Sedangkan Th-1 memproduksi IL-2, TNF-beta, IFN-gamma dan mengaktifkan reaksi imun selular. Keseimbangan antara kedua subset ini penting untuk *phylaxis immunity*, aktivitas anti tumor dll. Maitake dapat membuat dominasi Th-1 dengan meningkatkan jumlah konversi sel Th-0 menjadi Th-1 atau menghambat konversi Th-1 menjadi Th-2 yang akhirnya merangsang imunitas selular tubuh dan memperlihatkan efek anti tumor.¹²

Studi in vitro hubungan antara struktur dan aktivitas imunofarmakologi melaporkan hanya beta-glukan Maitake yang memiliki kemampuan memproduksi sitokin dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dari makrofag. Hal ini berhubungan dengan struktur beta glukan yang memiliki berat molekul besar dan rasio rantai cabang yang rendah.⁹

Mekanisme pengenalan beta-glukan oleh tubuh sampai saat ini diperkirakan melalui banyak cara dan melibatkan berbagai fungsi sel imun.¹³ Reseptor GRN belum diketahui, tetapi sepertinya makrofag memiliki reseptor terhadap 7 molekul glukosa di permukaan selnya.¹³

4. Indikasi dan efektivitas penggunaan Maitake

a. Obat antikanker

Banyak studi yang telah dilakukan menyatakan bahwa kompleks beta-glukan dan glikoprotein dari Maitake memiliki aktivitas sebagai antitumor yang potensial. Percobaan tersebut umumnya dilakukan pada hewan dan memberikan hasil yang menjanjikan, namun laporan tentang pemakaiannya pada manusia belum terbukti dalam uji klinis.¹⁰

Aktivitas antitumor tersebut dilakukan dengan meningkatkan aktivitas makrofag dan juga bekerja pada sel-sel pertahanan tubuh seperti *natural killer* (NK) *cells* dan sel T sitotoksik yang bisa menyerang sel tumor, meningkatkan interleukin-1, interleukin-2 dan limfokin.^{6,7,14,15}

1) Melindungi sel sehat menjadi sel kanker

Sebuah *pilot study* di Cina yang dipublikasikan dalam bentuk abstrak, melibatkan 63 pasien kanker. Terdapat respon parsial dan kompliat terhadap tumor padat sebanyak 95% dan terhadap leukemia sebanyak 90% (Jones 1998).^{6,7,14} Tidak disebutkan penggunaan kontrol dalam penelitian ini, jumlah sampel kecil, parameter penilaian tidak jelas serta bentuk publikasi berupa abstrak sehingga data ini tidak dapat ditelaah kritis lebih lanjut dan belum bisa dijadikan dasar pembuktian pernyataan di atas.

Secara in vitro, fraksi ini memiliki efek sitotoksik pada sel kanker prostat (PC-3) yang diperkirakan terjadi melalui proses oksidasi yang berakhir dengan apoptosis. Selain itu, pemakaian anti kanker carmustine, juga dipotensiasi oleh fraksi D, sehingga obat anti kanker dapat diberikan dalam dosis yang lebih rendah. (Fullerton 2000).^{16,17}

2) Mencegah metastasis

Percobaan untuk membuktikan hal ini baru dilakukan pada hewan. Belum ada data penggunaannya pada manusia.

3) Memperlambat dan menghambat pertumbuhan tumor.

Penelitian dalam hal ini masih terbatas pada penelitian terhadap hewan.

4) Sebagai kombinasi dengan kemoterapi untuk mengurangi efek samping seperti rambut

rontok, nyeri, dan untuk meningkatkan efek positifnya.^{6,7}

Fraksi D berperan dalam meningkatkan efek sitotoksik obat antikanker secara signifikan yang dibuktikan dalam studi *in vitro*. Diperkirakan hal ini didapatkan melalui inaktivasi glyoxalase I, enzim penghancur yang berfungsi dalam detoksifikasi metabolit sitotoksik.¹⁴

Sebuah *randomized clinical study* tanpa kontrol yang belum dipublikasikan menggunakan fraksi D sebagai terapi tambahan pada kemoterapi untuk mengetahui efektifitas Maitake pada pasien kanker stadium lanjut. Total terdapat 165 penderita berbagai macam kanker stadium III-IV, berusia 25-65 tahun. Data dikumpulkan dengan kerjasama rumah sakit-rumah sakit umum dan klinik perawatan kanker di Jepang. Pasien diberikan tablet berisikan fraksi D dan tablet berisi *crude Maitake* atau fraksi D dan tablet plasebo selama kemoterapi. Hasilnya: terdapat regresi tumor atau perbaikan gejala yang signifikan pada 11 dari 15 orang pasien kanker payudara, 12 dari 18 penderita kanker paru-paru dan 7 dari 15 penderita kanker hati. Terdapat peningkatan efektivitas terapi sebanyak 12% sampai 27% bila dikombinasikan dengan kemoterapi. Sebagai catatan, bagaimanapun juga, hampir semua pasien merasakan perbaikan keseluruhan gejala walaupun regresi tumor tidak dapat diamati. Efek samping seperti hilang nafsu makan, mual, muntah, rambut rontok, dan leukopeni berkurang pada 90 % pasien. Sedangkan keluhan nyeri berkurang pada 83% pasien.^{6,7,9,10} Penelitian ini tidak menggunakan kontrol, parameter penilaian dari segi klinis dan keluhan subjektif dan hasilnya belum dipublikasikan.

The US Food and Drug Administration (FDA) telah menyetujui dilakukannya uji klinis beta-glukan sebagai terapi pada pasien dengan kanker stadium lanjut di bawah *Investigational New Drug Application* (IND) yang sedang berjalan.^{9,10} Di Jepang dan Amerika Serikat, sedang dilakukan sejumlah uji klinis fraksi D Maitake untuk kanker payudara, prostat, paru-paru, hati dan lambung yang kebanyakan masih dalam fase awal (I/II).

b. Imunostimulator pada pasien dengan HIV-AIDS

Pada November 1991, fraksi Maitake sulfat dinyatakan berperan dalam uji saring obat anti-HIV yang diadakan oleh *National Cancer Institute* (NCI). Menurut *NCI's Developmental Therapeutics Program In vitro Testing Results*, Maitake memperlihatkan aktivitas antivirus yang bermakna dan sesuai dosis.

Sehingga fraksi MD dijadikan subjek penelitian jangka panjang untuk mengetahui manfaatnya pada pasien yang terinfeksi HIV.^{6,9}

Studi dilakukan pada 35 pasien HIV positif. Sampel diberikan 6 g Maitake dalam bentuk tablet atau 20 mg fraksi MD yang dimurnikan dengan 4 g tablet Maitake setiap hari selama 360 hari. Yang dimonitor adalah hitung CD4+ (sel T helper), jumlah virus, gejala infeksi HIV, penyakit penyerta dan perasaan sehat pada diri pasien.^{6,7,10,14} Didapatkan hasil sel T helper meningkat pada 20 pasien, menurun pada 8 pasien dan tetap pada 4 pasien lain; jumlah virus menurun pada 8 pasien, meningkat pada 9 pasien dan statis pada 2 pasien; 85 % responden dilaporkan merasakan keadaan tubuh yang lebih sehat terutama bila berhubungan dengan gejala dan penyakit penyerta yang disebabkan oleh HIV. Dari penelitian ini diambil kesimpulan bahwa fraksi MD bekerja pada beberapa tingkat yaitu menghambat langsung HIV, stimulasi sistem pertahanan tubuh terhadap HIV dan membuat tubuh lebih tidak mudah terkena penyakit oportunistik.^{6,7,14,18}

Penelitian efek Maitake pada pasien terinfeksi HIV di atas memang memperlihatkan hasil positif yang dipantau dari hasil laboratoris dan klinis pasien. Namun tidak adanya kontrol yang digunakan, jumlah sampel yang kecil serta tidak dijelaskannya metode analisa statistik yang digunakan, menjadikan data ini juga belum mampu mendukung pernyataan manfaat Maitake sebagai imunostimulotor pada pasien terinfeksi HIV.

Laporan klinis terdahulu yang belum dipublikasikan menyatakan penggunaan ekstrak cair Maitake fraksi D dicampur dengan DMSO (dimethylsulfoxide) yang digunakan topikal, telah menjanjikan untuk dijadikan terapi pada sarkoma Kaposi, tumor kulit yang banyak menyebabkan kematian pasien dengan AIDS.^{6,9,14,18}

c. Kegunaan lain.

1) Menurunkan dosis antibakteri.

Penelitian untuk hal ini, baru dilakukan pada binatang dimana penambahan fraksi D Maitake menurunkan dosis efektif vancomycin untuk terapi mencit yang terinfeksi listeria.¹⁹

2) Antidiabetik

Studi klinis pada 5 pasien diabetes tipe II yang menjalani terapi oral anti diabetes, didapatkan hasil terdapat perbaikan kadar gula darah pada pasien

yang mengkonsumsi Maitake. Pada 1 pasien, terdapat kontrol total gula darah dan sekarang sudah bebas obat. Sedangkan yang lainnya mengalami penurunan kadar gula darah sampai 30% dalam 2-4 minggu (New York).^{14,16} Publikasi untuk studi ini dalam bentuk abstrak. Sampel yang digunakan sangat kecil dan tidak ada kontrol.

3) Penurun tekanan darah

Maitake dalam diet mencegah perubahan degeneratif secara histologis pada *spontaneous hypertensive rats* (SHR) yang diberi diet Maitake sehingga didapatkan manfaat berupa penurunan tekanan darah serta peningkatan metabolisme lipid.^{6,9,14,20}

4) Metabolisme Kolesterol dan trigliserida

Berdasarkan studi yang dilakukan pada hewan, didapatkan hasil yang tidak konsisten dalam manfaatnya untuk menurunkan lipid serum termasuk kolesterol dan trigliserida.^{7,9,14}

5) Penyakit hati

Maitake juga efektif dalam pecegahan dan pengobatan kelainan hati. Di tahun 1990, sebuah *pilot study* dilakukan pada 32 pasien dengan hepatitis B kronik dengan hasil pasien yang mengkonsumsi polisakarida dari Maitake memperlihatkan tanda-tanda positif kesembuhan seperti tingkat alanin transferase yang lebih cepat menurun dibandingkan dengan kontrol yang menjalani pengobatan biasa.^{6,9,14} Publikasi didapatkan dalam bentuk abstrak, tidak ada kontrol dan jumlah sampel kecil.

6) Pengontrol berat badan

Maitake kaya akan serat dan rendah kolesterol serta lemak sehingga berpotensi sebagai agen penurun berat badan.^{6,9,14}

Dalam sebuah studi klinis pada 30 pasien dengan kelebihan berat badan (*overweight*), diberikan Maitake dalam bentuk tablet yang ekuivalen dengan 200 gram Maitake segar setiap hari selama dua bulan. Walaupun tidak ada perubahan dalam pola diet pasien-pasien tersebut, semuanya mengalami penurunan berat badan rata-rata sebanyak 7-13 pon dan seorang pasien kehilangan berat badan sebanyak 26,5 pon. Beberapa pasien melaporkan konsistensi feses yang lebih lunak sebagai efek samping.^{6,9} Studi ini juga tidak memiliki kontrol, jumlah sampel kecil dan publikasi didapatkan dalam bentuk abstrak.

5. Dosis

Penelitian lebih lanjut bisa menjelaskan hal-hal lebih lanjut mengenai dosis. Data tentang dosis sebanyak 5-20% diet seperti yang diterapkan pada hewan akan sulit diaplikasikan pada manusia. Sebuah studi terbaru pada hewan menyelidiki bersihan dua jenis glukukan (GRN dari *Grifola frondosa* dan SSG dari *Sclerotinia sclerotiorum*) di darah setelah penyuntikan dosis multipel Maitake pada tikus dengan penyakit autoimun. Maitake diberikan secara intraperitoneal sekali seminggu sebanyak 250mcg selama 35 minggu. Konsentrasi glukukan dalam darah terukur cukup tinggi (sekitar 20 mcg/mL untuk GRN dan 200mcg/mL untuk SSG). Disimpulkan bahwa pemberian glukukan dalam jumlah besar yang membuat sistem retikuloendotelial jenuh akan menghasilkan glukukan yang beredar dalam darah.⁶

Dalam *Medicinal Mushrooms*, Hobbs menyatakan bahwa dosis per oral fraksi D yang terbukti efektif sebagai antitumor dan agen imunopotensiasi pada tikus adalah 0,75 mg/kg berat badan tikus. Walaupun sulit untuk membandingkan aktivitas tikus dengan manusia, dengan asumsi rasio aktivitas 1:1 dan fraksi D sebanyak 4 mg didapatkan dari 1 g tubuh jamur, maka dosis fraksi D yang setara untuk manusia dengan berat badan 140 pon adalah 47,25 mg. Dan jumlah tubuh jamur yang dibutuhkan adalah 11,81 gram.^{6,14}

Sebuah perusahaan produk Maitake menyatakan jumlah fraksi D untuk memberikan efek terapeutik berkisar antara 0,5-1,0 mg/kg berat badan per hari. Setara dengan dosis 35-70 mg fraksi D setiap hari.⁶

Sediaan fraksi D dan MD komersial, biasanya berisikan 3-25 mg ekstrak yang sudah distandarisasi bersama dengan kapsul *whole powder* 75-250 mg. Kapsul *whole powder* ini biasanya berukuran 100-500 mg. Ekstrak dalam bentuk cair juga tersedia dengan 1 mg fraksi D per tetes. Beberapa produk dalam bentuk kapsul telah distandarisasi dan dipadatkan untuk kadar minimum polisakarida (seperti 30%), termasuk fraksi beta-D-glukan. Kisaran dosis yang biasa direkomendasikan pada label produk untuk pencegahan penyakit adalah 2-25 mg ekstrak/200-250 mg *whole powder* dan 500-2,500 mg *whole powder* per hari.⁶

6. Efek samping

Selama berabad-abad, Maitake telah digunakan dalam masakan dan terapi herbal. Sejauh ini, studi yang dilakukan belum melaporkan adanya efek

simpang fraksi D Maitake dan masih dalam proses uji klinis.¹⁰

Berdasarkan eksperimen preklinis untuk jamur yang mengandung polisakarida, tidak ditemukan adanya reaksi simpang dalam penggunaannya pada wanita hamil dan menyusui. Tidak ada reaksi anafilaksis, efek mutagen pada tes hemolisis, koagulasi darah dan pemeriksaan lain yang diperlukan. Tidak ada bukti ilmiah untuk genotoksisitas. Hasil yang sama juga ditemukan pada beta-glukan yang lain yang ketika diaplikasikan pada manusia dalam uji klinis fase I, didapatkan beberapa reaksi simpang.²⁰

B. ECHINACEA

Echinacea merupakan salah satu dari *coneflowers*, yaitu sekelompok bunga liar yang berasal dari Amerika Utara, termasuk kedalam *Daisy family (Asteraceae)*. Bentuk tanaman ini ditandai oleh *spiny flowering heads, with an elevated receptacle which forms the "cone"*.²¹ Dari 9 spesies yang ada, 3 telah dikembangkan menjadi tanaman obat dan telah dikomersialkan, yaitu: *Echinacea purpurea* (L.) Moench., atau *purple coneflower*, *E. pallida* (Nutt.) Nutt., atau *pale coneflower* dan *E. angustifolia* DC., atau *narrow-leaved Echinacea*.^{22,23}

Sejarah penggunaan Echinacea dapat dilihat pada suku Indian Amerika, yang telah menggunakannya untuk menyembuhkan luka, gigitan ular, sakit kepala, dan *common cold*.²⁴ Dalam pengobatan herbal, Echinacea telah digunakan untuk sinusitis, otitis media, infeksi saluran kemih bawah, pengobatan tambahan untuk infeksi berulang vagina oleh *candida albican*, infeksi kulit dan karbunkel, penyembuhan luka, antiinflamasi, di Eropa dan Amerika Serikat dilaporkan efektif untuk pencegahan dan pengobatan *common cold* walaupun pada beberapa studi produk yang digunakan tidak hanya terdiri dari Echinacea, tetapi juga tanaman lain.²² Penggunaan terbanyak adalah untuk pencegahan dan pengobatan *common cold*, melalui kemampuannya menstimulasi sistim imun.²⁵

1. Farmakologi

Komponen kimia yang terdapat pada Echinacea meliputi karbohidrat: polisakarida (arabinogalaktan, xyloglycan, echinacin), inulin; glikosida: asam kafeat dan derivatnya (*chichoric acid*, echinacoside, *chlorogenic acid*), cynarin; alkaloids: isotussilagine, tussilagine; alkylamides (alkamides) seperti echinacein; polyacetylenes; germacrene

sesquiterpene alcohol; komponen lain: glikoprotein, flavonoids, resin, asam lemak, minyak esensial, phytosterol dan mineral.^{23,26} Derivat asam kafeat, cynarin, polisakarida, dan glikoprotein bersifat polar sedangkan alkylamides dan polyacetylenes bersifat lipofilik.^{27,28}

Penelitian untuk mencari komponen aktif Echinacea telah dilakukan sejak lama, tetapi hasilnya masih belum pasti.²⁸ Belum ada komponen fraksi polar maupun lipofilik dapat melakukan aktivitas imunomodulasi secara sendiri. Beberapa komponen seperti alkilamid, polisakarida dan glikoprotein memegang peranan sebagai "*active principle*".²⁴ Saat ini perhatian ditujukan pada 4 komponen sebagai bahan aktif, yaitu derivat asam kafeat, alkilamid, polisakarida dan glikoprotein.²⁸

Monograf dari *German expert-commission* BANZ No.43,1989, menyatakan *press juice* dari tanaman segar yang sedang berbunga telah dikenal sebagai komponen aktif *E. purpurea*, artinya tidak ada sediaan lain dari Echinacea dikenal mempunyai nilai terapeutik, termasuk akar *E. purpurea*, *E. pallida*, dan *E. angustifolia*. Sampai saat ini penelitian untuk menerangkan komponen yang *-biological active principle-* pada *press juice* ini belum berhasil. Hubungan antara sejumlah bahan yang telah dapat diisolasi seperti *chicoric acid*, polisakarida, dan arabinogalaktan diperlukan untuk menginduksi efek biologik.²⁹

Karena komponen kimia yang begitu banyak terdapat pada Echinacea dan komposisinya berbeda-beda di tiap bagian tanaman dan tiap spesies, maka bahan aktif yang sebenarnya memiliki efek imunomodulasi belum diketahui. Banyak *herbalist* yang menyimpulkan bahwa efek yang muncul karena adanya interaksi diantara komponen-komponen tersebut, tetapi hal ini belum dievaluasi secara formal.²⁷

Tidak ada studi tentang metabolisme Echinacea ditemukan dari literatur yang ada.²⁶

2. Mekanisme Echinacea sebagai imunostimulator

Echinacea mempengaruhi sistim imun terutama sistim imun non spesifik. Pemberian Echinacea meningkatkan respon imun fase awal dan mempercepat terjadinya respon imun adaptif.³⁰ Burger A. Roger dkk.³¹ melakukan percobaan secara in vitro menggunakan *fresh pressed juice* dan *dried juice* Echinacea dengan konsentrasi 10µg/ml-0,012 µg/ml yang dicampur dengan makrofag darah tepi manusia yang telah diisolasi dan dibandingkan

dengan kelompok kontrol (endotoksin yang distimulasi dan tidak distimulasi). Dilakukan penghitungan produksi sitokin rata-rata. Dari hasilnya didapatkan bahwa kultur makrofag yang telah dicampur dengan Echinacea bermakna meningkatkan produksi IL-1, IL-6, IL-10 dan TNF- α ($P < 0,05$), pada semua konsentrasi yang digunakan. Bagaimana mekanisme aktivasi sistem imun melalui jalur sitokin ini oleh Echinacea belum diketahui. Disamping itu Echinacea juga diketahui dapat mengaktifasi *Natural Killer* (NK) sel dan *antibody-dependent cellular cytotoxicity* oleh sel mononuklear.^{23,26,30,31}

3. Indikasi dan efektivitas penggunaan Echinacea

Croom dan Walker²⁶ (1995) menyatakan bahwa permasalahan dalam menginterpretasi literatur klinik Echinacea adalah bahan aktifnya belum dapat diidentifikasi dengan jelas dan kebanyakan studi menggunakan sediaan yang tidak distandar.

a. Antijamur

Coeugnet dan Kühnast²⁵ melaporkan penelitian penggunaan jus *E. purpurea* (Echinacin[®]) untuk infeksi jamur di vagina yang rekuren. Wanita dengan hasil laboratorium infeksi *Candida* diterapi dengan Econazole topikal dan Echinacin[®] oral (N=60) atau injeksi (subkutan N=20; IM N=60; IV N=20), kelompok kontrol 43 orang. Pengobatan diteruskan selama 10 minggu. Kelompok yang mendapat Echinacin[®] memperlihatkan peningkatan reaktivitas kulit dan penurunan kekambuhan candidiasis vaginal selama 6 bulan periode pengamatan. Pada kelompok kontrol 60% mendapat infeksi baru, sedang pada kelompok yang mendapat Echinacin[®], hanya 5-17% yang menderita kekambuhan infeksi vagina ($P < 0,05$). Artikel ini didapatkan dari sebuah *review*. Randomisasi dan *blinding* yang digunakan tidak dijelaskan, sehingga diasumsikan bahwa alokasi tidak random dan *blinding* tidak dilakukan.

b. Antikanker

Lersch dkk.²⁵ mengobati pasien dengan kanker hati lanjut (N=5) dan kanker kolorektal lanjut (N=15) dengan jus *E. purpurea*, cyclophosphamide, dan thymostimulin IM. Meskipun diklaim terdapat peningkatan aktivitas sel *Natural killer* (NK), limfokin yang diaktivasi sel T dan PMN, tidak dicatat adanya keuntungan besar bagi kesehatan. *Survival rate* sama antara kelompok yang mendapat Echinacea dengan yang tidak. Pada percobaan terbuka lain, 28 pasien dengan kanker (payudara (N=8), kolorektal

(N=8), ginjal (N=1), paru (N=1), prostat (N=2), uterus (N=1), melanoma (N=1)) diterapi dengan 3 ml/hari "*Echinacea complex*". Tidak ada perubahan pada jumlah sitokin yang dicatat, progresi penyakit dan *survival rate* belum dilaporkan. Efek anti kanker diawali karena ditemukannya *diene olefin* yang diisolasi dan disintesis dari minyak akar Echinacea yang diduga memiliki efek antitumor (1972). Artikel ini didapatkan dari sebuah *review*, desain penelitiannya tidak disebutkan dan jumlah sampel sangat kecil.

c. Bronkitis dan Pertusis

Baetgen²⁵ (1988) melaporkan analisa restrospektif pada 1280 anak dengan bronkitis, yang mendapat jus *E. purpurea* (Echinacin[®]) injeksi IM (N= 468), antibiotik (N=482) atau kombinasi keduanya (N=330). Lamanya sakit pada kelompok yang mendapat Echinacea saja lebih pendek dibandingkan kelompok Echinacea+antibiotik, lebih pendek dibandingkan antibiotik saja. Artikel ini didapatkan dari sebuah *review*. Karena randomisasi dan *blinding* tidak dilakukan dan data dikumpulkan serta dianalisa secara retrospektif, maka efektivitas yang dicatat hanya suatu kemungkinan (*highly suspected*).

Pada penelitian retrospektif lain oleh **Baetgen**²⁵ (1984) pada 170 penderita pertusis yang mendapat jus *E. purpurea* (Echinacin[®]) injeksi IM (N=77), antibiotik (N=30) atau kombinasi keduanya (N=63), juga diklaim adanya keuntungan dalam hal lamanya sakit pada kelompok Echinacin[®]. Artikel ini juga dari sebuah *review*. Metode penelitian yang *open-labelled, non randomized*, dan retrospektif membatasi interpretasi dari klaim tersebut.

d. Antiviral

Turner dkk.^{25,32} (2000) melaporkan penelitian untuk menilai efektivitas Echinacea dalam pencegahan *experimental rhinovirus colds*. Penelitian ini dilakukan pada 117 partisipan yang berumur ≥ 18 tahun. Partisipan dengan titer serum *neutralizing antibody* terhadap rhinovirus tipe 23 $\leq 1:4$ mendapatkan Echinacea (N=63) 300mg atau plasebo (N=54) dan diberikan 3 kali/hari selama 2 minggu. Sejumlah 92 partisipan dipaparkan dengan rhinovirus tipe 23 dan kemudian pengobatan diteruskan sampai 5 hari setelah paparan, dipantau munculnya infeksi (melalui kultur virus dan respon antibodi) dan keparahan penyakit atau *clinical colds* (melalui gejala). Infeksi rhinovirus muncul pada 22 (44%) dari 50 pada kelompok Echinacea, dan 24 (57%) dari 42 pada kelompok placebo ($P=0.3$, *Fischer exact test*). Dari yang terinfeksi 11 (50%)

kelompok Echinacea dan 14 (59%) dari kelompok placebo berkembang menjadi *clinical colds* ($P=0,77$, Fischer exact test). Echinacea juga tidak memiliki efek yang bermakna terhadap *total daily symptom score* pada kelompok yang terinfeksi virus. *Absolute Risk Reduction* 13% dan 9%, tidak bermakna secara statistik. Turner dkk. mengklaim Echinacea inefektif untuk pencegahan *experimental colds*. Pada penelitian ini randomisasi dan *blinding* tidak dijelaskan, jumlah sampel kecil dan profil fitokimia Echinacea yang digunakan tidak dijelaskan.

e. Pencegahan Infeksi Saluran Nafas Atas

Schöneberger^{24,25} (1992) melaporkan *randomized, double-blind, placebo-controlled trial* untuk menilai efikasi pencegahan ISPA oleh jus *E. purpurea* (Echinacin[®]) pada 108 pasien. Partisipan diacak untuk mendapatkan Echinacin[®] atau placebo dalam bentuk cairan. Dosis yang diberikan 2x4 ml/hari peroral, selama 8 minggu. Dilaporkan bahwa efikasi pencegahan bermakna secara statistik, 32,5% pada kelompok Echinacea dan 25,9% pada kelompok kontrol. Partisipan dengan rasio T4/T8 < 1,5 sebelum penelitian memberikan hasil yang terbaik. Menariknya, 7 tahun kemudian, **Grimm dan Muller^{24,25,33}** mempublikasikan artikel penelitian diatas dalam bahasa Inggris, dengan interpretasi yang berbeda. Menurut Grimm dan Muller pengobatan dengan ekstrak cairan *E. purpurea* tidak bermakna dalam menurunkan insiden, lamanya, serta keparahan *common cold* dan infeksi saluran nafas dibandingkan dengan placebo. Mereka mencatat selama 8 minggu pengobatan, 35 (65%) dari 54 kelompok Echinacea dan 40 (74%) dari 54 kelompok placebo menderita satu infeksi saluran nafas atau *common cold* (RR 0,88, 95% CI 0,60-1,22), *relative risk reduction* 12%. Desain penelitian ini RCT, tetapi jumlah sampel yang digunakan sedikit dan hasilnya ternyata diinterpretasikan secara berbeda, sayangnya artikel hanya didapatkan dalam bentuk *review* dan abstrak.

Melchart, Linde dkk.^{24,25,34} (1998) melaporkan *three-armed preventive, double-blind, randomized, controlled trial* untuk menilai keamanan dan efikasi ekstrak etanol dari akar *E. purpurea*, akar *E. angustifolia* dan placebo dalam mencegah ISPA. Penelitian melibatkan 302 orang sukarelawan sehat, 289 orang diacak kedalam salah satu dari 3 kelompok (*E. angustifolia* 100, *E. purpurea* 99, placebo 90). Dosis yang diberikan 2x50 tetes (1ml)/hari, senin-jumat selama 12 minggu. Total 244 partisipan menyelesaikan penelitian. Didapatkan hasil waktu munculnya gejala pertama ISPA pada kelompok *E. angustifolia* 66 hari (95% CI 61-72

hari), kelompok *E. purpurea* 69 hari (95% CI 64-74 hari), dan kelompok placebo 65 hari (95% CI 69-70 hari), $P=0,49$. Pada kelompok placebo 37% mendapatkan sekurangnya satu ISPA, *E. purpurea* 29% (RR dibanding placebo 0,80; 95%CI 0,53-1,31) dan *E. angustifolia* 32% (RR dibanding placebo 0,87; 95%CI 0,59-1,30), $P=0,55$. *Relative risk reduction* pada kelompok *E. purpurea* 20% dan *E. angustifolia* 13% tidak bermakna secara statistik. Tidak ada efek samping merugikan yang dicatat. Dari hasil penelitian ini didapatkan Echinacea tidak menunjukkan efek pencegahan ISPA yang lebih besar dibanding placebo. *Blinding* dijelaskan dengan menanyakan partisipan apakah mereka percaya telah mendapatkan Echinacea atau placebo, 53% menebak benar, 22% salah dan 25% menolak menebak ($p<0,01$). Meskipun penelitian ini merupakan salah satu penelitian terbaik, tetapi dikatakan "*massively undersized*", sehingga hasilnya menjadi problematik.

f. Pengobatan Infeksi Saluran Nafas Atas

Bräunig dkk.²⁵ (1992) melaporkan *randomized controlled trial* untuk membandingkan 2 dosis ekstrak etanol-air dari akar *E. purpurea* (dosis tinggi 180 tetes (900 mg) perhari; dosis rendah 90 tetes (450 mg) perhari) pada 180 pasien yang menderita infeksi saluran nafas atas. Dibandingkan dengan kelompok placebo, kelompok yang mendapat dosis tinggi keparahan gejala turun bermakna secara statistik, 10-50%. Artikel ini didapatkan dari sebuah *review*. Meskipun diklaim bahwa dilakukan randomisasi dan *blinding*, semua kelompok placebo mendapatkan dosis 90 tetes perhari, sehingga penelitian ini sebenarnya tidak *blinding* dan keluaran primer (lamanya sakit) hasilnya tidak dilaporkan.

Scaglione dan Lund^{24,25} (1995) melaporkan *single-blind randomized controlled trial* untuk menilai efikasi sediaan yang mengandung ekstrak *E. purpurea*, rosemary, eucalyptus, fennel dan vitamin C untuk mengatasi *common cold*. Partisipan terdiri dari 32 dewasa yang diacak kedalam kelompok Echinacea dan placebo (glukosa). Lamanya *common cold* rata-rata 3,37 hari pada kelompok Echinacea dan 4,37 hari pada kelompok placebo ($p<0,01$). Jumlah tisu yang digunakan juga berbeda bermakna (882 kelompok Echinacea, 1168 placebo). Dari hasil penelitian ini didapatkan sediaan tersebut diatas efektif dan aman digunakan untuk *common cold*. Kelemahan dari studi ini adalah kurangnya evaluator *blinding*, tes *blinding* pada partisipan dan pengukuran keparahan gejala; sedikitnya penjelasan pengukuran lamanya sakit dan jumlah sampel yang kecil.

Hoheisel dkk.^{24,25} (1997) melaporkan *single centre clinical trial* untuk menilai efikasi *pressed juice* E. purpurea pada 120 pasien dengan gejala akut ISPA tanpa komplikasi. Partisipan diacak kedalam ke-2 kelompok, kelompok pengobatan mendapatkan *cold pressed juice* E. purpurea yang distabilkan dengan alkohol 20% (N=60) dan kelompok plasebo mendapatkan *coloured diluted etanol* (N=60). Pengobatan dimulai saat awal gejala, dosis yang diberikan 20 tetes/2 jam pada hari pertama dan kemudian 3x20 tetes /hari selama 10 hari. Didapatkan hasil 24 dari 60 (40%) kelompok Echinacea dan 36 dari 60 (60%) kelompok plasebo berkembang menjadi '*real common cold*' (p=0.044). Pada kelompok '*real common cold*' tersebut, waktu rata-rata perbaikan gejala 4 hari pada kelompok Echinacea (N=24) dan 8 hari pada kelompok plasebo (N=36). Permasalahan pada penelitian ini adalah definisi '*real common cold*' tidak dijelaskan, peneliti menyimpulkan penurunan besar kejadian '*real common cold*' (*absolut risk reduction* 20% dan *relative risk reduction* 50%) pada kelompok Echinacea tapi juga melaporkan *self-reported symptom severities* tidak berbeda pada kedua kelompok. Tes blinding pada partisipan juga tidak dilaporkan.

Brinkeborn dkk.^{24,25,35} (1999) melaporkan *randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial* untuk membandingkan efikasi dan keamanan 3 formulasi E.purpurea tablet dengan plasebo pada pengobatan *common cold*. Partisipan terdiri dari 246 dewasa yang baru menderita *common cold*, dan diacak untuk mendapatkan plasebo atau 1 dari 3 sediaan Echinacea : Echinaforce (E. purpurea 95% daun, 5% akar), konsentrat E. purpurea (sediaan sama dengan pertama tapi konsentrasi 7 kali lebih tinggi) dan akar E. purpurea spesial. Dosis yang digunakan 3x2 tablet/hari, maksimal 7 hari. Berdasarkan penilaian oleh dokter *relative reduction* (RR) *complaint index* berbeda bermakna diantara ke-4 kelompok (p=0,015). Kelompok Echinaforce dan konsentrat Echinacea RR lebih tinggi dan bermakna dibanding plasebo (p=0.002 dan p=0.003). Penilaian oleh pasien juga berbeda bermakna (p=0,036), Echinacea konsentrat dan Echinaforce juga lebih baik dibanding plasebo (p=0.010 dan p=0.032). Sedangkan ekstrak Echinacea spesial tidak lebih efektif dibanding plasebo. Efek samping pada semua kelompok Echinacea tidak lebih tinggi bermakna dibanding plasebo. Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa Echinaforce dan Echinaforce konsentrat efektif bermakna dalam pengobatan *common cold* dibanding ekstrak Echinacea special dan plasebo. Pada penelitian ini randomisasi dan *concealment methods* dideskripsikan dengan adekuat, tetapi

tidak ada laporan tentang apakah partisipan berpikir mereka mendapatkan plasebo atau bahan aktif. Meskipun hasilnya bermakna secara statistik, tetapi secara klinis masih meragukan, karena *symptom scores* dari hari ke hari tidak dilaporkan dan juga tidak ada keuntungan dalam hal lamanya sakit dicatat.

Henneicke-von Zepelin dkk.^{25,36} (1999) melaporkan *randomized, double-blind, placebo-controlled, multi center study*, untuk membandingkan efikasi tablet Esberitox-N[®] (terdiri atas radix E. purpurea+pallida, radix baptisiae tinctoriae, herba thujae occidentalis, ditambah bahan lain) dengan plasebo pada pengobatan awal infeksi saluran nafas atas pada 263 partisipan dengan gejala *common cold* akut. Dosis yang diberikan 3 tablet inisial, kemudian 3x3 tablet/hari selama 7-9 hari. Penggunaan Echinacea bermakna lebih baik dibanding plasebo (p<0,05), baik pada analisa *intention to treat* (ITT) p=0,0497 maupun analisa *valid cases* (VCs) p=0,0381. Dari analisa *intention-to-treat*, keuntungan yang bermakna secara statistik dari Esberitox-N[®] untuk seluruh gejala berdasarkan variabel *outcome* (skor rhinitis, skor brinkitis, keparahan menyeluruh, perasaan sehat) efeknya bervariasi dari 20-33%. Jika digunakan pada saat awal munculnya gejala, keuntungan akan semakin meningkat (p=0,014). Keuntungan penggunaan Echinacea ini mulai muncul pada hari ke-2 dan pada hari ke-4 bermakna secara statistik (p<0,05) dan berlanjut terus sampai akhir pengobatan. Efek samping muncul pada 26 orang kelompok Echinacea dan 23 orang kelompok plasebo. Penelitian ini menunjukkan bahwa Echinacea aman, efektif, dan mempercepat perbaikan gejala *common cold*. Desain penelitian ini RCT, jumlah sampel cukup banyak, dan randomisasi dijelaskan. Kelemahannya tidak dilaporkan apakah partisipan berpikir mereka mendapat plasebo atau Echinacea, *evidence concealment* yang adekuat hanya *moderate*, analisa CGI tidak dilaporkan dengan detail.

Lindenmuth dan Lindenmuth^{25,37} melaporkan *randomized, double-blind, placebo-controlled study* untuk menilai efikasi Echinacea dalam bentuk teh yang diberikan pada saat awal munculnya gejala *common cold* atau flu pada 95 partisipan. Partisipan diacak untuk mendapatkan *Echinacea plus tea* 5-6 cangkir/hari, selama 5 hari atau plasebo. Dari hasilnya didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok *Echinacea plus tea* dengan kelompok plasebo (P<0,001). Tidak ada efek negatif yang dilaporkan. Dinyatakan bahwa penggunaan *Echinacea plus tea* pada awal gejala *common cold* atau flu efektif memperbaiki dan

mempersingkat gejala dibanding plasebo. Desain penelitian ini RCT tetapi jumlah sampel sedikit, *blinding* tidak dilaporkan dan sediaan yang digunakan dalam bentuk teh sehingga mempengaruhi penyembunyian. Artikel ini didapatkan dari *review* dan abstrak.

Schulten dkk.²⁵ (2001) melaporkan *randomized, double-blind trial* untuk menilai efikasi *pressed juice* E. purpurea (Echinacin) pada pasien dengan *common cold*. Partisipan terdiri dari 80 dewasa yang memiliki gejala awal *common cold* dan diacak untuk mendapatkan Echinacea atau plasebo. Diberikan dosis 2x5ml/hari, selama 10 hari. Didapatkan rata-rata sakit pada kelompok yang mendapat Echinacea 6 hari sedangkan kelompok plasebo 9 hari. Tetapi data tentang lamanya sakit tidak dilaporkan secara adekuat (tidak ada pengukuran variabilitas). *Blinding* juga tidak dijelaskan. Artikel ini didapatkan dari sebuah *review*.

Barret dkk.^{25,40} (2002) melaporkan *randomized, double-blind, placebo-controlled trial* untuk menilai efikasi sediaan kering dari seluruh bagian tanaman Echinacea dalam kapsul untuk pengobatan *common cold*. Partisipan terdiri dari 148 mahasiswa dengan gejala awal *common cold* yang diacak untuk mendapatkan kapsul yang terdiri dari campuran kering daun E. purpurea, akar E. purpurea (masing-masing 25%) dan akar E. angustifolia (50%) atau plasebo. Pada hari pertama diberikan dosis 6x1g dan hari berikutnya 3x1g/hari, maksimal 10 hari. Tidak ditemukan adanya perbedaan lamanya *common cold* diantara kedua kelompok. Lamanya gejala bervariasi 2-10 hari, rata-rata 6 hari (rata-rata SD 6,01±2,34 hari). Lamanya gejala pada kelompok plasebo rata-rata 5,75 hari dan kelompok Echinacea 6,27 hari (perbedaan antara kedua kelompok -0,52 hari [95% CI -1,09-0,22 hari]). *Adjusted hazard ratio* untuk lamanya sakit tidak bermakna secara statistik (1,24 [CI 0,86-1,78]). Juga tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam keparahan gejala diantara kedua kelompok. Dari hasil penelitian ini dilaporkan tidak ada keuntungan lebih pemberian Echinacea pada *common cold* dibanding plasebo. Kelemahan penelitian ini: sediaan Echinacea yang digunakan belum pernah diuji sebelumnya dan dapat inefektif karena bioavailabilitas atau fitokimianya; tipe partisipan, mahasiswa perguruan tinggi (*undergraduate*), mungkin tidak mendapat keuntungan banyak dari Echinacea (partisipan pada studi-studi lain dewasa yang lebih tua dan kadang mereka dengan riwayat sering *common cold*); *outcome* utama dinilai berdasarkan *self-reported symptoms*, yang dapat bersifat subyektif sehingga potensial terjadi bias.

4. Dosis

Echinacea tersedia dalam berbagai bentuk sediaan yang terbuat dari berbagai bagian tanaman dan tiap sediaan mengandung lebih dari satu macam komponen kimia, sehingga rekomendasi dosis yang tepat sulit untuk dibuat. Tidak ada dosis yang telah distandar secara umum. Dosis yang direkomendasikan sangat bervariasi.^{27,39} Sediaan yang terdapat dipasaran ada dalam bentuk ekstrak cair, tinktura, tablet, kapsul, teh, krim, gel dan sediaan injeksi yang populer di Jerman.²⁶ Komisi E Jerman tidak merekomendasikan sediaan dalam bentuk teh karena bahan aktif tidak dapat diekstrak dengan air panas.²⁷

Echinacea digunakan saat onset gejala infeksi virus dan diteruskan 24-48 jam setelah gejala membaik. Pada penggunaan yang lama efektifitas Echinacea menurun dan efek imunostimulasi berkurang. Direkomendasikan penggunaan paling lama 6-8 minggu. Pada pasien dengan penurunan sistem imun dapat digunakan jangka lama, tetapi tiap selesai pengobatan selama 8 minggu diselingi bebas obat 1 minggu, kemudian dilanjutkan lagi.^{23,26} Panduan Jerman merekomendasikan Echinacea tidak digunakan untuk jangka waktu lebih dari 8 minggu karena kemungkinan efek hepatotoksik dan immunosupresi, tetapi ini hanya berdasarkan hasil percobaan pada sejumlah kecil orang dewasa yang diberikan injeksi Echinacea.²⁷

5. Efek Samping dan Toksikologi

Echinacea relatif aman digunakan, dapat menyebabkan reaksi alergi tetapi tidak menimbulkan kematian.^{23,25} Pada pasien dengan riwayat asma, atopi, rinitis alergi dan pasien alergi terhadap *daisy family* (Asteraceae) dapat muncul reaksi alergi berat, meliputi *dyspnea* dan reaksi anafilaksis.²³ Perharm melaporkan di Jerman (1989-1995) dari total 13 orang yang mendapat alergi kulit saat menggunakan Echinacin®, hanya 4 yang disebabkan Echinacea. De Smet dan rekan pada th 1997 melakukan studi pada 1032 orang menggunakan *patch-test* untuk menilai sensitivitas terhadap Echinacea, reaksi inflamasi muncul hanya pada 2 orang. Tidak ada laporan tentang efek samping yang berhubungan dengan peningkatan dosis dan overdosis.^{25,40} Pada penggunaan oral dapat muncul rasa tidak enak dan kehilangan rasa di lidah, dan pada penggunaan parenteral dapat muncul reaksi demam, kelemahan otot dan menggigil.²⁷ Pernah dilaporkan muncul efek samping seperti rasa terbakar dimulut dan tenggorokan, urtikaria, diare, eritema nodosum, mual, muntah dan nyeri perut.²⁵

Masih belum jelas apakah Echinacea bersifat hepatotoksik karena tussilagine dan isotussilagine, 2 pyrrolizidine alkaloid yang terdapat pada Echinacea tidak memiliki struktur cincin 1,2-unsaturated necrine yang memiliki efek hepatotoksik.^{27,28} Toksisitas akut pada penggunaan ekstrak akar Echinacea muncul pada dosis > 3.000mg/kg berat badan, sedang untuk *pressed juice* E purpurea, LD₅₀ pada rat > 15.000mg/kgBB peroral atau > 5000mg/kgBB iv, pada mouse LD₅₀> 30.000 mg/kgBB peroral atau > 10.000 mg/kgbb iv.²⁸ Percobaan oleh Mengs dan rekan (1991) serta Wagner dan rekan (1997) untuk menunjukkan mutagenisitas dan karsinogenisitas dari Echinacea memberikan hasil negatif.^{28,40}

Toksisitas Terhadap Kehamilan

Keamanan penggunaan Echinacea selama kehamilan belum dapat dijelaskan, hanya sedikit data relevan yang menunjang. Michael Gallo dkk.^{3,25} melaporkan *prospective controlled study* untuk menilai keamanan fetus pada penggunaan Echinacea selama kehamilan. Penelitian melibatkan wanita yang mengikuti *Motherisk Program* di Toronto, yang menggunakan Echinacea dalam kurun waktu 1996-1998. Wanita yang menggunakan Echinacea selama kehamilan (206 orang, 112 orang, (54%) menggunakan pada trimester pertama dan 17 (8%) menggunakan selama 3 trimester), dipantau secara prospektif dan dibandingkan dengan kelompok kontrol (wanita hamil yang mengikuti *Motherisk Program* yang tidak menggunakan Echinacea atau menggunakan antibiotik nonteratogenik), 206 orang. Dilakukan perbandingan terhadap kejadian malformasi mayor, minor, keguguran dan komplikasi neonatal pada kedua kelompok.

Pada perbandingan antara kelompok Echinacea dengan kelompok kontrol didapatkan jumlah kelahiran hidup (195:198), aborsi spontan (13:7), aborsi terapeutik (1:1) dan malformasi mayor dan minor (6:7). Tidak ada perbedaan secara statistik terlihat pada kedua kelompok baik dalam keluaran kehamilan, metode persalinan, penambahan berat badan ibu, usia kehamilan, berat lahir ataupun distres fetus. Angka kejadian malformasi antara kedua kelompok juga tidak berbeda bermakna secara statistik. Disimpulkan bahwa penggunaan Echinacea dalam kehamilan, selama organogenesis, tidak berhubungan dengan peningkatan risiko malformasi mayor.

6. Kontraindikasi

Echinacea dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit kronik progresif yang diperantarai sistem imun seperti tuberkulosis, reumatoid arthritis, penyakit kolagen vaskuler dan multipel sklerosis. Secara teori hal ini disebabkan karena kemampuan stimulasi sistem imun dari Echinacea dapat mengeksaserbasi komponen inflamasi yang diperantarai sistem imun pada penyakit ini.^{25,27,28,40} Masih terdapat perbedaan pendapat tentang kontraindikasi pada pasien dengan AIDS. Beberapa peneliti mengemukakan HIV memicu respon imun yang menyebabkan munculnya gejala AIDS karena permukaan sel dari HIV menyamai reseptor CD4 yang ditemukan di sel normal, alasan lain kemungkinan karena polimer arabinogalaktan Echinacea dapat menginduksi *tumor necrosis factor* oleh makrofag.^{23,25,39} Masih diperlukan bukti ilmiah yang lebih baik yang mendukung kontraindikasi ini.²⁵

Pada tahun 1998 See D dkk.⁴¹ melaporkan studi fase 1 Echinacea angustifolia pada 14 pasien dengan HIV (+) yang memiliki nilai CD4 bervariasi dari 6-600/mm³ (rata-rata 269) dan jumlah virus (log 10) bervariasi dari 2,3-5,4 (rata-rata 4,68). Dari 14 partisipan ini, ada yang telah mendapatkan rejimen antiretroviral dan ada yang belum mendapatkan dalam 12 minggu terakhir. Masing-masing kemudian mendapatkan Echinacea angustifolia 1000 mg 3kali/hari selama 12 minggu. Setiap 2 minggu dilakukan penilaian terhadap jumlah virus, CD4, aktivitas sel Natural Killer (NK) terhadap sel target, penilaian klinis, dan laboratorium. Tidak ada toksisitas klinis maupun laboratorium yang diamati selama penelitian. Pada minggu ke 12 tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah CD4 dibandingkan nilai awal, akan tetapi terdapat penurunan jumlah virus 0,32 log 10 (rata-rata 4,36, P<0,05). Tidak ada perubahan aktivitas sel NK. Dari pilot study ini disimpulkan bahwa Echinacea angustifolia aman digunakan dan bermakna dalam menurunkan jumlah virus pada pasien dengan HIV (+).

C. PHYLLANTHUS NIRURI

Phyllanthus, di Indonesia dikenal sebagai "meniran", adalah tumbuhan liar dengan tinggi 30-40 cm yang tumbuh di daerah tropis seperti Indonesia, India, Brazil, hutan Amazon dan Texas. Phyllanthus berarti daun dan bunga, sebab jika dilihat sepintas daun, bunga bahkan buahnya tampak serupa. Tumbuhan ini memiliki lebih dari 600 spesies. Spesies Phyllanthus yang dikenal sebagai bahan obat tradisional antara lain P. amarus, P. urinaris, P.

acidus, *P. fraternus*, *P. reticulatus* dan *P. pinnatus*.^{42,43,44} Beberapa literatur menyatakan bahwa *P. amarus* di India dikenal sebagai *P. niruri*, namun ada juga yang menyatakan dalam klasifikasi terakhir disebutkan bahwa *P. amarus* merupakan salah satu tipe *P. niruri*.^{45,46}

Ekstrak tumbuhan ini sejak dahulu sering digunakan dalam pengobatan batu empedu, batu saluran kemih dan pelbagai penyakit ginjal lainnya. Di India *Phyllanthus* (terutama *P. niruri*) juga digunakan untuk mengatasi ikterus. *P. niruri* juga banyak digunakan untuk mengatasi pelbagai kelainan kulit.^{42,43}

1. Farmakologi

Dilaporkan akar dan daun *Phyllanthus niruri* kaya senyawa flavonoid, antara lain filantin, hipofilantin, geurcetrin, isoquercetrin, astragalin dan rutin. Di samping itu, dilaporkan pula beberapa glikosida flavonoid dan senyawa flavonon baru. Dari minyak bijinya telah diidentifikasi beberapa asam lemak yaitu, asam ricinoleat, asam linoleat, dan asam linolenat. Beberapa senyawa lignan baru juga telah diisolasi dari *Phyllanthus niruri* yaitu, seco-4-hidroksilintetralin, seco-isoarisiresinol trimetil eter, hidroksinirantin, dibenzilbutirolakton, nirfilin, neolignan (filnirurin).^{42,43} Dari sekian banyak zat yang terkandung dalam *P. niruri*, belum diketahui mana yang memiliki efek antivirus. Hanya diketahui bahwa zat aktif *P. niruri* bekerja terutama di hepar. Belum ditemukan kepustakaan yang membahas farmakokinetik *P. niruri*.

2. Mekanisme *Phyllanthus* sebagai imunostimulator

Sebuah penelitian eksperimental laboratorium pada mencit oleh **Maat**⁴⁶ (1996) menunjukkan bahwa *Phyllanthus* mempunyai efek terhadap respon imun nonspesifik maupun spesifik. Efeknya terhadap respon imun nonspesifik yaitu meningkatkan fagositosis dan kemotaksis makrofag, kemotaksis neutrofil, sitotoksitas sel NK dan aktifitas hemolisis komplemen, sedangkan terhadap respon imun spesifik, pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* meningkatkan proliferasi sel limfosit T, meningkatkan sekresi TNF α dan IL-4 serta menurunkan aktifitas sekresi IL-2 dan IL-10. Dari uji klinis ekstrak *P. niruri* pada manusia dinyatakan bahwa ekstrak *Phyllanthus* meningkatkan kadar IFN γ , kadar CD4 dan rasio CD4/CD8.

3. Indikasi dan Efektivitas Ekstrak *Phyllanthus niruri*

a. Anti virus hepatitis

Ekstrak *Phyllanthus* dalam pengobatan tradisional luar negeri digunakan untuk mengobati ikterus. Penggunaan secara tradisional ini dicoba untuk dibuktikan secara ilmiah melalui beberapa penelitian. Pada penelitian eksperimental, dinyatakan bahwa ekstrak *Phyllanthus* dapat menghambat DNA polimerase virus.⁴⁵ Hasil tersebut mendasari dilakukannya penelitian klinis untuk membuktikan hal tersebut. Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan didapatkan hasil yang beragam.

Thyagarajan dkk.⁴⁵ (1988), melakukan sebuah RCT dengan kontrol plasebo untuk membuktikan efek *Phyllanthus niruri* pada penderita hepatitis B asimtomatik kronik. Penelitian dilakukan terhadap 78 pasien dengan HBsAg dan anti-HBcIgM positif selama 6 bulan berturut-turut. Kelompok uji mendapatkan kapsul yang berisi 200 mg bubuk *P. niruri* kering, sedangkan kelompok plasebo mendapatkan kapsul serupa berisi laktosa, diberikan 3 kali sehari selama 30 hari. Hasil pemeriksaan serologi pada kunjungan kontrol pertama menunjukkan bahwa HBsAg 22 dari 37 pasien uji (59%) ternyata negatif, hal ini hanya terjadi pada 1 dari 23 pasien plasebo (4%). Secara statistik perbedaan ini bermakna, dengan $P < 0.0001$. Karier dengan HBsAg dan HBeAg positif kurang memberikan respon dibandingkan dengan karier yang tidak memiliki HBeAg (5 dari 17[29%] vs 17 dari 20[85%]; $p < 0.001$). Meskipun penelitian ini merupakan suatu RCT, namun jumlah sampel yang digunakan kecil. Sebuah review akademik menilai penelitian ini bermutu rendah.

Penelitian lain yang membuktikan mengenai manfaat *phyllanthus* terhadap hepatitis B kronik dilakukan oleh **Xin-Hua dkk.**⁴⁷ (2001) berupa sebuah RCT dengan tujuan membandingkan manfaat *P. amarus* dengan interferon (IFN- α 1b) pada pasien hepatitis B kronik. Penelitian ini melibatkan 55 pasien hepatitis B kronik yang dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok *phyllanthus* ($n=30$) dan interferon ($n=25$) sebagai kontrol. Mereka mendapatkan terapi selama 3 bulan. Pada akhir penelitian tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada konversi HBeAg dan HBV-DNA antara kelompok *phyllanthus* dan kontrol. Namun pada kelompok *phyllanthus* terjadi normalisasi fungsi hati (ALT, albumin, globulin dan bilirubin) yang lebih tinggi dibandingkan kontrol. Dari penelitian ini diambil kesimpulan bahwa *P. amarus*

memiliki efek yang baik dalam memperbaiki fungsi hati pada pasien hepatitis B kronis dibandingkan dengan IFN-alpha 1b. Penelitian ini hanya berhasil didapatkan dalam bentuk abstrak, selain kecilnya jumlah sampel kelemahan lain dari penelitian ini adalah waktu pengamatan yang singkat.

Di samping hasil penelitian yang membuktikan manfaat phyllanthus terhadap hepatitis B kronik, terdapat pula beberapa penelitian yang membuktikan bahwa phyllanthus tidak bermanfaat dalam pengobatan hepatitis B kronik. **Thamlikitkul dkk.**⁴⁸ (1991) melakukan sebuah RCT untuk mengetahui efikasi P. amarus dalam eradikasi virus hepatitis B pada karier kronik. Penelitian ini melibatkan 65 karier hepatitis B. Kelompok uji (n=34) menerima ekstrak P. amarus 600mg perhari selama 30 hari, sedangkan kelompok kontrol (n=31) menerima plasebo dalam kapsul yang serupa. Setelah 30 hari, 20 orang dari masing-masing kelompok melanjutkan penelitian. Kelompok uji tetap mendapatkan 600mg P. amarus, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan P. amarus 1200mg selama 30 hari. Pada 30 hari pertama, terjadi konversi pada 2orang (6%) kelompok uji, sedangkan pada 30 hari kedua konversi terjadi pada 1 orang (5%) pada kelompok dosis tinggi. Tidak tercatat efek samping pada pasien yang menerima phyllanthus. Dari penelitian ini diambil kesimpulan bahwa P. amarus hanya memiliki efek yang minimal dalam eradikasi virus hepatitis. Kelemahan lain penelitian ini adalah meskipun merupakan suatu RCT, namun tidak menyebutkan adanya *blinding*, jumlah sampel yang minim dan tidak adanya hasil analisa statistik.

Doshi dkk.⁴⁹ (1994) melakukan sebuah uji klinik fase 2 untuk membuktikan kemampuan P. amarus dalam eradikasi antigen permukaan virus (HBsAg) pada karier hepatitis B. Uji ini melibatkan 30 karier HBsAg asimtomatik, yang mendapatkan 250-500mg P. amarus 3 kali sehari selama 4-8 minggu. Pada akhir pengujian tidak satu pun subyek mengalami serokonversi, sehingga diambil kesimpulan bahwa P. amarus tidak efektif membersihkan HBsAg pada karier HBsAg asimtomatik. Hasil penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya oleh Thamlikitkul dkk. (1991). Kelemahan uji klinis ini adalah jumlah sampel yang kecil dan durasi terapi yang singkat. Sayangnya kedua penelitian di atas hanya berhasil diperoleh dalam bentuk abstrak saja.

Wang dkk.⁵⁰ (1995) melakukan sebuah RCT yang cukup besar, melibatkan 123 pasien hepatitis B kronik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui manfaat genus Phyllanthus terhadap

hepatitis B kronik. Pada penelitian ini digunakan 3 spesies phyllanthus yang berasal dari lokasi geografik yang berbeda. Hingga akhir penelitian tidak didapatkan serokonversi HbsAg pada semua subyek penelitian. Penelitian ini hanya berhasil didapat dalam bentuk abstrak. Meskipun jumlah sampel cukup besar, namun karena sampel dibagi dalam 4 kelompok, maka jumlah sampel tiap kelompok tetap kecil, hal ini menjadi kelemahan dari penelitian ini.

Narendranathan dkk.⁵¹ (1999) melakukan sebuah RCT dengan kontrol plasebo terhadap 56 pasien hepatitis B akut untuk mengetahui manfaat pemberian ekstrak P. amarus dalam memperpendek masa sakit. Kelompok uji (n=28) mendapatkan 300mg ekstrak P. amarus 3 kali sehari, sedangkan kelompok plasebo mendapatkan antasida dalam kemasan kapsul yang serupa. Masa sakit dihitung sejak pasien mengikuti penelitian hingga kadar bilirubin darah <2mg%. Pada penelitian ini ekstrak P. amarus tidak memperpendek masa sakit dibandingkan dengan plasebo. Penelitian ini hanya berhasil didapatkan dalam bentuk abstrak, tidak dijelaskan lama pemberian terapi, jumlah sampel yang digunakan kecil dan tidak mencantumkan hasil analisa statistik. Hasil penelitian ini tidak memberikan bukti yang mendukung pemberian ekstrak Phyllanthus pada pasien hepatitis akut.

Penelitian mengenai manfaat phyllanthus juga telah direview oleh beberapa penulis. **Liu dkk.**⁵² melakukan review penelitian mengenai penggunaan obat-obatan herbal Cina termasuk phyllanthus pada pengobatan hepatitis B kronik maupun karier asimtomatik. Dinyatakan bahwa pada pasien hepatitis B kronik Phyllanthus tidak memberikan efek yang berarti dalam penurunan HBeAg serum, HBV DNA dan ALT serum dibandingkan dengan terapi interferon. Terhadap karier asimtomatik, phyllanthus tidak memberikan efek antivirus yang berbeda dengan plasebo.⁵⁵

Unander dkk.⁵⁴ dalam reviewnya menyatakan bahwa meskipun telah digunakan secara luas dalam mengatasi ikterus, namun manfaat phyllanthus pada pasien hepatitis B kronik atau virus yang sejenis tidak ada.

Sebagian besar artikel mengenai phyllanthus yang direview oleh kedua penulis ini tidak ditulis dalam bahasa Inggris.

b. Antituberkulosis

Amin dkk.⁵⁵ (2003) melakukan sebuah RCT dengan kontrol plasebo untuk mengetahui manfaat

penggunaan ekstrak *Phyllanthus niruri* sebagai terapi tambahan pada pasien tuberkulosis (TB). Penelitian ini melibatkan 67 pasien TB dengan sputum basil tahan asam (BTA) (+) dan lesi radiologis minimal hingga sedang yang dibagi menjadi kelompok uji ($n=34$) yang mendapatkan 50mg ekstrak *P. niruri* 3 kali sehari selama pengobatan TB dan kontrol ($n=31$) yang mendapatkan plasebo. Hasil yang diperoleh setelah 2 bulan terapi adalah proporsi pasien yang mengalami konversi sputum BTA pada minggu I pengobatan lebih banyak pada kelompok uji (52%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (39%). Perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($P=0.172$), namun penulis menyatakan bahwa hal ini memiliki implikasi klinis yang cukup besar. Kelemahan dari penelitian ini adalah jumlah sampel yang kecil, yang mungkin mempengaruhi penilaian statistik. Penelitian ini tidak dimuat dalam jurnal ilmiah baik dalam maupun luar negeri.

Munawar dkk.⁵⁶ (2003) melakukan sebuah uji klinis tersamar ganda mengenai manfaat klinis pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* sebagai imunostimulator pada pengobatan TB paru. Uji ini melibatkan 40 pasien TB yang dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan hasil pemeriksaan sputum BTA, yaitu kelompok (+) dan (-). Masing-masing kelompok kemudian dibagi lagi menjadi grup kasus dan kontrol. Kelompok kasus mendapatkan ekstrak *P. niruri* 50mg 3 kali sehari selama 2 bulan sebagai tambahan terapi standar TB (OAT), sedangkan kelompok kontrol mendapatkan plasebo dalam kemasan kapsul yang serupa. Dari hasil penelitian dinyatakan bahwa pemberian ekstrak *P. niruri* tidak memberikan perbaikan klinis yang bermakna secara statistik pada pasien TB yang mendapatkan OAT. Kelemahan dari uji klinis ini adalah jumlah sampel yang sangat kecil dan kriteria perbaikan klinis menggunakan hasil pemeriksaan laboratorium.

Radityawan⁵⁷ (2003) melakukan sebuah uji klinis untuk mengetahui peranan *P. niruri* terhadap kadar IFN γ . Penelitian ini melibatkan 40 pasien TB yang dibagi dalam 2 kelompok uji dan kontrol. Kelompok uji mendapat ekstrak *P. niruri* 50mg 3 kali sehari selain terapi OAT, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan plasebo. Didapatkan hasil bahwa kelompok uji mengalami peningkatan kadar IFN γ yang bermakna dibandingkan kelompok kontrol.

Raveinal⁵⁸ (2003) melakukan sebuah uji klinis untuk menilai pengaruh pemberian ekstrak *P. niruri* terhadap respon imun seluler penderita TB paru. Hasil yang didapat setelah 4 minggu pengobatan adalah, terjadi peningkatan kadar CD4 limfosit T,

(10.7 sel/mm^3) yang bermakna ($p=0.001$) pada kelompok uji jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (4.45 sel/mm^3). Demikian pula dengan rasio CD4/CD8 limfosit T, terdapat peningkatan bermakna pada kelompok uji dibandingkan dengan kelompok plasebo (*phyllanthus* 0.32 vs kontrol 0.05, $P=0.01$). Setelah 2 bulan terapi, peningkatan IFN γ pada kelompok uji lebih bermakna dibandingkan dengan peningkatan yang terjadi pada kelompok kontrol (7.24 pg/ml , $p=0.01$ vs 0.41 pg/ml , $p=0.261$). Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Radityawan. Sayangnya kedua penelitian di atas menggunakan parameter laboratorik dalam penilaiannya.

c. Mengatasi kelainan kulit

Di India *Phyllanthus* telah digunakan sejak dahulu sebagai obat tradisional bagi pelbagai kelainan kulit seperti ulkus, kulit pecah-pecah dan gatal.⁴⁴ **Warouw⁵⁹ (2001)** melaporkan sebuah studi deskriptif tanpa kontrol mengenai manfaat pemberian terapi adjuvant *P. niruri* pada HZ dan reaksi lepra. Dalam laporan tersebut dinyatakan bahwa ekstrak *P. niruri* dapat mempercepat penyembuhan gejala klinis pada kedua keadaan tersebut. **Menaldi dkk.⁶⁰ (2002)** melaporkan penggunaan ekstrak *P. niruri* sebagai terapi adjuvant pada 3 penderita lepra. Dalam laporan kasus tersebut disebutkan bahwa ekstrak *P. niruri* meningkatkan imunitas seluler penderita.

Kurniati⁶¹ (2002) melakukan sebuah RCT terhadap 60 kasus Herpes Zoster (HZ) non-komplikata untuk menilai efektifitas dan keamanan pemberian kombinasi ekstrak *P. niruri* dibandingkan plasebo pada terapi standar HZ. Ekstrak *P. niruri* diberikan 50mg 3 kali sehari selama 7 hari. Penilaian dilakukan berdasarkan skor kemajuan klinis untuk status dermatologikus yang meliputi eritema, edema, vesikel berkelompok dan ukuran lesi. Didapatkan perbedaan skor kemajuan klinis yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok uji ($1,86$ vs $2,38$ [$P<0.01$]). Kelemahan dari penelitian ini adalah jumlah sampel yang sangat kecil.

d. ISPA pada anak

Munasir⁶² (2003) melakukan sebuah uji klinis sederhana untuk menilai peranan ekstrak *P. niruri* dalam pengobatan ISPA pada pasien anak. Penelitian ini dilakukan pada 40 pasien ISPA usia 2-15 tahun dengan kriteria mengalami demam tidak lebih dari 2 hari sebelumnya. Terapi diberikan selama 7 hari. Data positif yang diperoleh adalah proporsi pasien yang turun demam <3 hari tanpa antipiretik lebih banyak terdapat pada kelompok uji

(36%) dibandingkan dengan kelompok plasebo (27.5%)⁵⁹ Namun, uji klinis ini memiliki banyak keterbatasan, yaitu jumlah sampel yang kecil, metodologi yang kurang jelas dan tidak adanya analisa statistik.

4. Dosis

Banyaknya zat aktif yang terkandung dalam P. niruri dan belum diketahuinya farmakokinetik dari P. niruri menyebabkan sulit untuk menentukan dosis. Dari pelbagai penelitian didapatkan dosis yang berbeda-beda pada pelbagai keadaan sehingga belum dapat ditentukan besarnya dosis.

5. Efek Samping

Dari pelbagai uji yang dilakukan pada manusia, efek samping penggunaan P. niruri yang dilaporkan adalah gatal, mual dan timbulnya ruam kulit namun tidak ada yang melaporkan efek samping yang membahayakan dari pemberian ekstrak *Phyllanthus* pada manusia. Hingga saat ini belum ada penelitian yang dilakukan untuk mengetahui efek toksik ekstrak *Phyllanthus* terhadap manusia.

6. Toksisitas

Maat⁴⁶ melakukan percobaan terhadap mencit untuk mengetahui toksisitas akut dan kronik ekstrak P. niruri. Dari pengukuran LD50 pada mencit yang dihitung baik dengan formula Well maupun Spiermann-Kareber didapatkan hasil 22,50 mg/10gBB/i.p. Jika angka tersebut dikalkulasikan ke dosis oral (formula Boyd) didapatkan angka 13.837 mg/BB/oral atau 14 g/BB/oral. Kesimpulan dari hasil pengukuran tersebut adalah ekstrak P. niruri dikelompokkan ke dalam PNT (*practically non toxic*).

Pada percobaan toksisitas kronik terhadap tikus, didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak P. niruri sebesar 5 g/kgBB/hari peroral selama 3 bulan tidak menimbulkan efek patologis.

D. KESIMPULAN

1. JAMUR MAITAKE

Ekstrak beta-glukan dari Maitake berupa fraksi D dan MD dinyatakan memperlihatkan efek sebagai imunostimulator lewat aktivasi sistem imun non spesifik dengan cara menginduksi apoptosis, bersifat sitotoksik dan kemosisensitator, yang berpotensi besar dalam pencegahan dan terapi keganasan.²² Selain itu, memiliki kelebihan dalam cara pemberian

dibandingkan beta-glukan yang lain karena dapat diberikan secara oral.

Studi yang telah dipublikasikan umumnya dilakukan pada binatang dan in vitro. Studi pada manusia sejauh ini hanya berupa studi klinis, *case series* dan *case reports* yang menyatakan bahwa ekstrak, *whole powder*, atau kombinasi keduanya efektif pada keganasan dan penyakit HIV sebagai terapi tambahan serta pada diabetes, hipertensi, penyakit hati dan pengendalian berat badan. Namun, metode penelitian yang digunakan belum memenuhi syarat untuk mendukung dan menggunakan hasil penelitian tersebut sebagai dasar indikasi pemakaian Maitake sebagai obat. Sementara uji klinis Maitake masih berada pada fase I/II.

Selain itu, dibutuhkan studi lebih lanjut untuk mengidentifikasi *contributory effects* dan mekanisme kerja dari fraksi dan komponen lain penyusun Maitake. Walaupun mungkin sulit untuk menyelidiki hubungan struktur dengan aktivitas yang dihasilkan karena kompleksitas struktur polisakarida dan variasi dalam protein serta komposisi asam amino.

2. ECHINACEA

Bahan aktif yang sebenarnya memiliki efek imunomodulasi pada echinacea belum diketahui karena komponen kimia yang terkandung dalam echinacea begitu banyak dengan komposisi yang berbeda-beda di tiap bagian tanaman dan tiap spesies. Diperkirakan asam kafeat, alkylamides, polisakarida dan glikoprotein berperan sebagai bahan aktif yang dapat mempengaruhi sistem imun nonspesifik dengan cara meningkatkan produksi IL-1, IL-6, IL-10 dan TNF α sehingga terjadi aktivasi sistem imun.³¹

Belum ada kesepakatan yang jelas tentang manfaat Echinacea untuk kesehatan manusia. Jumlah studi yang telah dipublikasikan, yang menilai efektivitas penggunaannya pada manusia cukup banyak. Umumnya *randomized controlled trial* yang ada difokuskan untuk pencegahan dan pengobatan *common cold*. Akan tetapi hasil dari berbagai studi tersebut tidak seragam. Penelitian pencegahan umumnya memperlihatkan Echinacea hanya mempunyai efek yang kecil dalam menurunkan insiden *common cold*. Sedang penelitian pengobatan memberikan hasil yang lebih positif tetapi keuntungan dalam menurunkan keparahan dan lamanya gejala dilaporkan bervariasi diantara berbagai studi yang ada yang umumnya dipengaruhi oleh metodologi penelitian dan sediaan Echinacea yang digunakan.³⁶ Studi RCT terbaru oleh Barret

dkk.^{25,40} (2002) tidak menemukan adanya keuntungan lebih pemberian Echinacea pada *common cold* dibanding plasebo.

Penelitian lain juga telah dilakukan untuk menilai kegunaan Echinacea sebagai antijamur, antikanker dan untuk pengobatan bronkitis dan pertusis, akan tetapi penelitian tersebut tidak memberikan hasil yang bermakna dan umumnya memiliki keterbatasan dalam hal metodologi penelitian.

3. PHYLLANTHUS NIRURI

Kesulitan dalam meneliti manfaat ekstrak Phyllanthus adalah banyaknya kandungan zat aktif sehingga sulit menentukan zat aktif yang memiliki efek spesifik. Dari beberapa penelitian mengenai khasiat ekstrak Phyllanthus sebagai antivirus dan imunostimulan, didapatkan hasil yang berbeda.

Beberapa penelitian yang dilakukan pada hewan memberikan hasil yang menunjukkan bahwa P. niruri memiliki efek anti virus, anti malaria, anti

kanker, antioksidan, imunostimulan dan masih banyak lagi. Namun hasil penelitian pada hewan ini tidak dapat begitu saja diaplikasikan pada manusia, sehingga perlu dilakukan uji klinis pada manusia.

Telah dilakukan beberapa uji klinis mengenai manfaat ekstrak Phyllanthus pada pelbagai keadaan klinis seperti hepatitis, tuberkulosis paru, infeksi herpes kulit dan ISPA pada anak. Namun, uji klinis yang telah dilakukan pada manusia umumnya memiliki banyak kekurangan seperti metode yang kurang baik, jumlah sampel yang kecil dan tidak adanya kontrol, sehingga hasil penelitian yang diperoleh kurang sah.

Meskipun bukti ilmiah yang didapatkan belum memuaskan, namun ekstrak P. niruri telah banyak digunakan oleh kalangan medis untuk mengatasi pelbagai keadaan klinis sebagai tambahan terapi standar. Untuk merekomendasikan P. niruri sebagai pilihan terapi pada pelbagai keadaan klinis masih membutuhkan lebih banyak penelitian dan uji klinis yang baik.

BAB V BIAYA

Sampai saat ini, belum ada data tentang jumlah pemakaian Maitake, Echinacea dan Phyllanthus di Indonesia. Informasi yang dikumpulkan dari 3 perusahaan farmasi yang mengeluarkan produk Echinacea, Maitake dan Phyllanthus didapatkan hasil penjualan macam produk yang berisi imunomodulator tersebut pada periode Januari-Desember 2003 mencapai lebih dari 12 milyar rupiah (Echinacea lebih dari 3 milyar, Maitake lebih dari 4 milyar dan Phyllanthus lebih dari 4,5 milyar). Angka tersebut merupakan *direct cost* (Harga Nett Apotik), belum termasuk *indirect cost* dan *intangibile cost*. Jumlah tersebut dipengaruhi adanya isu flu burung yang berjangkit sepanjang tahun lalu.

Dari jumlah tersebut belum dapat dilakukan analisis biaya mengingat tidak adanya data efikasi penggunaan produk-produk herbal tersebut. Sebagai ilustrasi, pemakaian Echinacea di luar negeri difokuskan untuk pencegahan dan pengobatan *common cold* yang didukung dengan beberapa *randomized controlled trial*. Untuk pencegahan, Echinacea hanya memiliki efek yang kecil dan dari studi dengan kualitas yang paling baik (Melchart dkk.), ditemukan penurunan *relative risk* sebesar 10-15%. Sedangkan untuk pengobatan, dilaporkan keuntungan Echinacea untuk menurunkan keparahan dan lamanya gejala sebesar 40-50% (studi dengan keterbatasan metodologi) dan 10-30% pada studi-studi terbaru.³⁶ Di Indonesia sendiri, Echinacea digunakan untuk penyakit paru obstruktif kronik, bronkitis kronis eksaserbasi akut, asma eksaserbasi akut, bronkiektasis, tuberkulosis, dan HIV- AIDS, namun belum ada data tentang efikasi penggunaannya.

Untuk Maitake, studi pada manusia sejauh ini hanya berupa studi klinis, seri kasus dan laporan kasus. Metodologi penelitian yang digunakan belum memenuhi syarat untuk mendukung dan menggunakan hasil penelitian tersebut sebagai dasar indikasi pemakaian Maitake. Uji klinis masih berada pada fase I/II. Di Indonesia sendiri Maitake digunakan untuk HIV-AIDS. Namun juga belum ada laporan tentang efikasi penggunaannya. Untuk phyllanthus, belum ada data mengenai efikasi penggunaannya. Sebagai perbandingan, di Amerika Serikat, penggunaan obat-obatan berbahan herbal meningkat sampai 385% pada periode 1990-1997, dengan nilai penjualan mencapai 3,4 milyar dolar³. Di Amerika Utara ataupun di Eropa, produk tanaman Echinacea menjadi sektor terbesar yang menghasilkan milyaran dolar. Di Amerika Serikat

sendiri, penjualannya pertahun mencapai 300 juta dolar.²⁵

Data tentang produk imunomodulator yang digunakan, pemakaian dan harga yang dibayarkan untuk masing-masing penyakit

Produk Imunomodulator yang digunakan:

- Vitacare Super Maitake MD fraction
Komposisi: Bubuk Maitake 150mg, Ekstrak D-Fraction 25mg, Ester C 5mg
Harga = Rp 174.000,00 (30 kapsul, @ Rp 5.800,00)
- Vitacare Super Maitake
Komposisi: Bubuk Maitake 250mg, Ekstrak D-Fraction 5mg, Ester C 5mg
Harga = Rp 117.600,00 (30 kaplet, @ Rp 3.920,00)
- Sanotake
Komposisi: bubuk Maitake 500 mg, Ekstrak MD-Fraction 50 mg, Ester C: 20 mg.
HNA = Rp 136.950,00/botol (30 tablet, @ Rp 4.565,00)
- Imboost
Terdapat 2 sediaan, yaitu Imboost Tablet dan Imboost Syrup 60 ml & 120 ml. Komposisi Imboost tablet Echinacea purpurea 250 mg dan Zn picolinate 10 mg; Imboost syrup Echinacea purpurea 250 mg dan Zn picolinate 5 mg.
Harga:
Imboost tablet, HNA = Rp 59.895,00 (30 tablet @ Rp 2.000,00)
Imboost syrup 60 ml, HNA = Rp 17.600,00
Imboost syrup 120 ml, HNA = Rp 36.300,00
- Imunos
Terdapat 2 sediaan, yaitu Imunos Kaplet dan Imunos Syrup 60 ml. Komposisi Imunos kaplet Echinacea purpurea 500 mg, Zn picolinate 10 mg, Selenium 15 mcg dan Na askorbat As askorbat 50 mg; Imunos syrup Echinacea purpurea 500 mg, Zn picolinate 5 mg dan Selenium 15 mcg.
Harga:
Imunos kaplet, HNA= Rp 76.000,00 (20 kaplet, @ Rp 3.800,00)
Imunos syrup 60 ml, HNA = Rp 38.000,00
- Stimuno
Terdapat 2 sediaan, yaitu berupa kapsul dan sirup. Sediaan kapsul mengandung 50 mg ekstrak Phyllanthus, sedangkan sediaan sirup mengandung 25 mg ekstrak Phyllanthus per 5 ml.

Harga:

Stimuno kapsul , HNA= Rp 103.500,00 (60 kapsul @ Rp 1.725,00)

Stimuno sirup 100mL, HNA= Rp 19.500,00

Perkiraan Biaya Pemakaian Produk Imunomodulator

A. Jamur Maitake

Di Indonesia Maitake digunakan untuk pasien dengan HIV AIDS dengan CD4>200. Produk yang digunakan Vitacare dengan dosis 1x1 tablet/hari selama 3 bulan.

Perkiraan biaya yang dikeluarkan:

1 tablet x 91 hari x Rp 5.800,00 = Rp 527.800,00

1 tablet x 91 hari x Rp 3.920,00 = Rp 356.720,00

B. Echinacea

Biasanya digunakan untuk infeksi akut pernafasan akibat virus baik yang terjadi pada penyakit paru kronik ataupun tidak. Jarang digunakan pada tuberkulosis.

1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik/Bronkitis kronis eksaserbasi akut

Diberikan Imboost dengan dosis 2-3x 1 tablet/hari selama 2 minggu.

Perkiraan biaya yang dikeluarkan:

2 tablet x 7 hari x Rp 2.000,00 = Rp 280.000,00
atau

3 tablet x 7 hari x Rp 2.000,00 = Rp 420.000,00

2. Asma eksaserbasi akut

Diberikan Imboost dengan dosis 2-3x 1 tablet/hari selama 2 minggu.

Perkiraan biaya yang dikeluarkan:

2 tablet x 7 hari x Rp 2.000,00 = Rp 280.000,00
atau

3 tablet x 7 hari x Rp 2.000,00 = Rp 420.000,00

3. Bronkiektasis

Diberikan dosis 2x1 tablet/hari selama 2-4 minggu, interval (break) 2-4 minggu, kemudian pemberian diulang kembali dengan dosis 2x1 tablet/hari selama 2-4 minggu. Banyaknya periode pemberian tergantung pada kasus penyakit (apakah bronkiektasis eksaserbasi akut saja atau kronik purulensi) dan pengalaman dokternya. Bila hanya eksaserbasi akut, diberikan periode satu kali saja.

4. Tuberkulosis

Jarang digunakan Echinacea, bila digunakan diberikan dosis 2x1 tablet/hari selama 2-4 minggu, dengan periode interval 2 minggu, selama pengobatan tuberkulosis.

5. Pasien HIV AIDS dengan CD4>200

Produk yang digunakan Imunos dengan dosis 2x1 kaplet/hari selama 3 bulan.

Perkiraan biaya yang dikeluarkan:

2 kaplet x 91 hari x Rp 3.800,00 = Rp 691.600,00

C. Pyhllantus niruri

1. Tuberkulosis

Penelitian yang sudah dilakukan mengenai manfaat P.niruri dalam pengobatan tuberkulosis berbeda dalam lama pemberian. Sebagian memberikan selama pengobatan TB (6 bulan), namun sebagian lagi hanya memberikan selama 8 minggu pertama pengobatan saja. Sedangkan dosis pemberian sama yaitu 3x1 kapsul.

Biaya tambahan yang harus dikeluarkan untuk pemakaian selama 1 bulan (30 hari) adalah : 30 x 3 x Rp 1.725,00 = Rp155.250,00

2. PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik)/Bronkitis kronik eksaserbasi akut

Dokter spesialis paru (tidak semua) memberikan ekstrak P. niruri 3x1 kapsul selama 2 minggu, sebagai tambahan terapi standar. Pada bronkiektasis eksaserbasi akut diberikan dosis yang sama dengan waktu bervariasi, umumnya 2-4 minggu.

3. Kelainan kulit

Pada kelainan kulit berupa herpes zoster non komplikata, ekstrak P. niruri diberikan sebanyak 3x50mg selama 6 hari. Biaya tambahan yang harus dikeluarkan adalah :

6 x 3 x Rp 1.725,00 = Rp 31.050,00

4. ISPA pada anak

Untuk mengatasi demam pada anak dengan ISPA, ekstrak P.niruri diberikan 3 x 5ml (25mg) selama 7 hari. Sediaan cair yang tersedia adalah botol 100ml. Biaya yang harus dikeluarkan adalah: Rp 19.500,00

BAB VI REKOMENDASI

1. a. Herbal yang dianggap sebagai imunomodulator pada analisis ini (Maitake, Echinacea dan Phyllanthus) belum dapat direkomendasikan sebagai obat standar ataupun sebagai terapi tambahan obat standar karena belum ditemukan bukti ilmiah yang kuat baik dari penelitian di luar maupun dalam negeri. (Rekomendasi C)
- b. Perlu ditetapkan parameter klinik dan laboratorium dalam melakukan penelitian dan penilaian efek imunomodulator herbal.
- c. Dalam mencantumkan indikasi, kontra indikasi dan efek samping (jangka pendek dan panjang) imunomodulator herbal harus berdasarkan bukti uji klinik yang sah.
2. Produk-produk yang mengandung ketiga bahan tersebut di atas (Maitake, Echinacea dan Phyllanthus) mendapat izin edar sebagai produk yang digunakan sendiri oleh masyarakat. Produk-produk tersebut didaftarkan sebagai obat herbal dan suplemen makanan baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi tetap. Dalam melaksanakan profesinya agar dokter dapat meningkatkan pengamalan ilmu kedokteran berdasarkan bukti ilmiah. (*Evidence Based Medicine*).
3. Perlu dilakukan uji klinik terhadap produk herbal yang meliputi efektivitas, efikasi dan biaya sesuai dengan pedoman uji klinik, dalam rangka memperkaya khasanah fitofarmaka di Indonesia.
4. Penelitian herbal (Maitake, Echinacea dan Phyllanthus) didorong untuk difokuskan pada penyakit yang belum memiliki obat standar.
5. Perlu kerjasama lintas disiplin dan lintas sektor dalam pengkajian dan penilaian obat tradisional, agar penggunaan produk-produk herbal tersebut dapat dipertanggungjawabkan.
6. Perlu informasi yang benar kepada penyedia layanan kesehatan dan masyarakat mengenai manfaat dan keamanan produk herbal.

Tabel 1. Berbagai Penelitian Tentang Maitake

No.	Peneliti	Produk/ bahan yang diuji	Tujuan	Metode	Jumlah Sampel	Hasil
1.	Matsui K, Kodama N, Nanba H 1987 Abstrak	Maitake D-Fraction	Efek Maitake D-Fraction terhadap angiogenesis karsinoma	In vivo pada tikus, In-vivo :sel karsinoma MM-46	-	menginduksi angiogenensis in-vivo dan meningkatkan proliferasi dan migrasi endotel manusia in-vitro serta meningkatkan konsentrasi VEGF dan TNF- α .
2.	Ishibashi K, Miura NN, adachi Y, Ohno N 2001 Abstrak	Fruiting bodies dan miscelium <i>Grifola frondosa</i> (Grifolan)	Hubungan antara kelarutan grifolan dengan produksi TNF oleh makrofag in-vitro	In-vitro	-	Ketidaklarutan dan GRN dengan berat molekul besar yang larut dibutuhkan untuk memproduksi TNF oleh makrofag
3.	Inoue A, Kodama N, Nanba H 2001 Abstrak	D-Fraction bubuk yang berasal dari fruiting bodies	Efek Maitake D-fraction terhadap kontrol proporsi Th-1/Th-2 pada kelenjar getah bening	In-vitro	-	D-fraction menghambat tumor inhibition rate, mengaktifasi sel CD4, peningkatan produksi IFN- γ dan TNF- α oleh makrofag.
4.	Kodama N, Yamada M, Nanba H 2001 Abstrak	D-Fraction bubuk yang berasal dari fruiting bodies	Penambahan Maitake D-Fraction menurunkan dosis efektif Vancomycin untuk terapi Listeria	In-vivo pada mencit	-	Terbukti, mekanisme: D-Fraction mengaktifkan sel imuno-kompeten, menginduksi produksi sitokin dan meningkatkan aktivitas bakterisidal sel T limpa
5.	Kodama N, Komuta K, Sakai N, Nanba H 2002 Abstrak	D-Fraction bubuk yang berasal dari fruiting bodies	Efek D-fraksi pada pertumbuhan tumor dengan melibatkan aktivasi sel NK	In-vivo pada mencit	-	D-Fraction menekan pertumbuhan tumor, dengan peningkatan TNF- α dan IFN-g serta peningkatan signifikan TNF- α pada sel NK.
6.	Nanba H, Yamasaki P, Shiota M, Suzuki T 1992 Abstrak	Ekstrak Maitake (MT-2)	Aktivitas imunostimulan in-vivo dan anti-HIV in-vitro ekstrak Maitake pada pemberian injeksi dan per oral	In-vivo dan in-vitro mencit	-	Peningkatan aktivitas makrofag, killer cells dan sel T sitotoksik secara signifikan. sulfated MT-2 memperlihatkan aktivitas anti HIV yang kuat.

No.	Peneliti	Produk/ bahan yang diuji	Tujuan	Metode	Jumlah Sampel	Hasil
7.	Fullerton et al. 2000 Abstrak	Ekstrak Maitake	Induksi apoptosis sel kanker prostat manusia oleh beta-glukan	In-vitro	-	Terbukti secara signifikan
8.	Pilot study China (Jones 1998) Abstrak		Respons pasien terhadap kanker	Studi klinis Randomisasi ? Kontrol -	63	Terdapat respons parsial dan komplrit terhadap tumor padat sebanyak 95% dan terhadap leukemia sebanyak 90%
9.	Nanba et al. 1995 Abstrak	Tablet Fraksi D dan tablet crude Maitake	fraksi D sebagai terapi tambahan pada pasien kanker stadium III-IV.	Non-randomized clinical study Kontrol – Data dikumpulkan dari dokter, rumah sakit pendidikan dan rumah sakit umum di Jepang.	165	Regresi tumor atau perbaikan gejala yang signifikan pada 11 dari 15 pasien kanker payudara, 12 dari 18 penderita kanker paru-paru dan 7 dari 15 penderita kanker hati. Efektivitas meningkat 12-27% dengan kemoterapi. Untuk kanker lambung, tulang atau leukemia kurang efektif. Efek samping kemoterapi berkurang pada 90% pasien. Nyeri berkurang pada 83% pasien.
10.	Nanba H, Kodama N, et al.	MD-Fraction tablet yang terdiri dari 250 mg bubuk Maitake dan 5 mg vitamin C	Efek glukan Maitake pada pasien dengan infeksi HIV	Studi klinis Kontrol – Randomisasi – Pengukuran sel CD4 dengan analisis sitometrik, viral load, gejala infeksi HIV, penyakit penyerta dan sense of well-being.	35 pasien	Maitake memiliki efek positif pada pasien HIV. Peningkatan jumlah sel CD4 pada 20 pasien, penurunan pada 8 pasien, peningkatan viral load pada 9 pasien dan menurun pada 10 pasien. Peningkatan sense of well-being pada 85% responden yang mengacu pada gejala infeksi HIV dan penyakit penyerta yang disebabkan oleh HIV.
11.	Konno S et al. 2002 New York. Abstrak	Fraksi-D dan fraksi-SX Maitake	Efek antikanker dan hipoglikemik polisakarida Maitake	In-vitro pada sel kanker prostat manusia PC-3 Studi klinis pada pasien Diabetes tipe 2 Randomisasi – Kontrol –	5 pasien diabetes tipe 2 dalam terapi antidiabetik oral	Kematian lebih dari 95% sel dalam 24 jam oleh fraksi D. Perbaikan kadar gula darah dengan fraksi SX. Kontrol gula darah lengkap pada 1 pasien dan sudah bebas obat. Sisanya: penurunan 30% kadar gula darah serum dalam 2-4 minggu.

No.	Peneliti	Produk/ bahan yang diuji	Tujuan	Metode	Jumlah Sampel	Hasil
12.	Kabir Y, Kimura S 1987 Abstrak		Aktivitas antihipertensi Maitake dalam diet	In-vivo pada Spontaneous Hipertensive Rats	-	Terbukti menurunkan tekanan darah
13.	Adachi K, Nanba H, Otsuka M, Kuroda H. 1988 Abstrak	Maitake dikeringkan dan bubuk	Efek Maitake terhadap penurunan tekanan darah .	In-vivo pada tikus. Bubuk Maitake dalam 5% diet.	-	Secara signifikan menurunkan kadar VLDL plasma dan kolesterol serum total
14.	Kabir Y, Kimura S 1989 Abstrak	Maitake bubuk	Efek Maitake terhadap lipid serum termasuk kolesterol dan trigliserida.	In-vivo pada tikus. Bubuk Maitake dalam 5% diet selama 8 minggu.	-	Tidak ada perbedaan kadar trigliserida, kadar fosfolipid, kolesterol bebas dan total plasma antara pemberian Maitake dalam diet dengan kontrol.
15.	Kubo K, Nanba H. 1996 Abstrak	Bubuk Maitake	Efek Maitake pada lipid serum dan hati.	In-vivo pada tikus. Bubuk Maitake dalam 20% diet.	-	Maitake menghambat akumulasi lemak di hati dan menyebabkan penurunan kolesterol total. Perbedaan kadar kolesterol hanya berlangsung selama 25 hari
16.	Wu S, Zou D. 1990 Pilot study abstrak		Pencegahan dan pengobatan kelainan hati	Studi klinis Kontrol + Randomisasi -	32 pasien dengan hepatitis B kronik	Terdapat penurunan tingkat alanin transferase yang lebih cepat dibandingkan kontrol.
17.	Yokota M. 1992 Abstrak	Maitake tablet ekuivalen dengan 200 g Maitake segar	Pengontrol berat badan	Studi klinis. Kontrol – Randomisasi – Maitake diberikan selama 20 hari	30 pasien dengan kelebihan berat badan	Semua pasien mengalami penurunan berat badan sebanyak 7-13 pon dan 1 pasien kehilangan 25,6 pon berat badannya. Efek samping: konsistensi feses lebih lunak.

Tabel 2. Berbagai Penelitian Tentang Echinacea²⁵

Peneliti	Tujuan	Jumlah sampel*	Random	Blind**	Manfaat	Keterbatasan	Spesies atau produk	Bagian tanaman	Dosis harian
Barret 2002	Pengobatan common cold	148	Ya	Double	Tidak	Penilaian outcome utama bersifat subyektif karena berdasarkan <i>self reported symptom</i> , sehingga potensial terjadi bias.	E. purpurea, E. angustifolia	Daun dan akar	Hari 1 6x1g/hari, hari berikut 3x1g/hari, maksimal 10 hari.
Schulten 2001	Pengobatan ISPA	N=80 (E=41; P=39) ITT=70	Ya	Double	Ya	Tidak ada bukti blinding; analisa data tidak jelas; pengukuran tidak valid	Echinacin purpurea herba (Echinacin, EC31JO)		
Lindenmuth 2000	Pengobatan ISPA	N=95 (E=48; P=47) ITT=95	Quasi	Double	Ya	Alokasi bergantian; Tidak ada bukti blinding; pengukuran outcome kurang baik (<i>retrospective global assessment</i>)	E. purpurea dan E. angustifolia	Tanaman dan akar	5-6 cangkir teh/hari, 1-5 hari
Turner 2000	Pencegahan ISPA	117 (E=63; P=54) ITT=92	Tidak	Double	Tidak (<i>Trend</i>)	Tidak ada bukti blinding; diinduksi paparan rhinovirus, pengukuran tidak valid; produk mungkin bukan E. Purpurea	Tidak diketahui	Tidak diketahui	300 mg, 3 kali/hari, 2 minggu

Peneliti	Tujuan	Jumlah sampel*	Random	Blind**	Manfaat	Keterbatasan	Spesies atau produk	Bagian tanaman	Dosis harian
Henneicke-von Zepelin 1999	Pengobatan ISPA	263 (E=131; P=132) ITT=259	Ya	Double	Ya	Tidak ada bukti blinding; multi-spesies produk; pengukuran tidak valid	E. purpurea+ E. pallida (Esberitox-N®)	Akar	3 tablet, 3 kali/hari, 7-9 hari
Brinkeborn 1999	Pengobatan ISPA	N=180 (E1=41; E2=49; E3=44 P=46) ITT=246	Ya	Double	Ya	Tidak ada bukti blinding; pengukuran tidak valid	E. purpurea/Echin aforce®	Tanaman dan akar	2 tablet, 3 kali/hari, maksimal 7 hari
Melchart 1998	Pencegahan ISPA	302 (E1=103; E2= 103; P=96) ITT=289	Ya	Single	<i>Trend</i>	Plasebo dibedakan dari bahan aktif, pengukuran tidak valid	E. purpurea dan E. angustifolia	Akar	50 tetes, 2 kali/hari, senin-jumat selama 12 minggu
Berg 1998	Immunoassay	N=42 (E=14; P=13; Mg=13) ITT=42	Tidak jelas	No	<i>Trend</i>	Randomisasi tidak jelas, blinding tidak mungkin karena Echinacea dalam bentuk cairan sedang plasebo dan magnesium tablet.	E. purpurea /Echinacin EC31	Tanaman	8 ml, 1 kali/hari
Hoheisel 1997	Pengobatan ISPA	120 (E=60; P=60) ITT=120	Ya	Double	Ya	Tidak ada bukti blinding; pengukuran tidak valid; pelaporan outcome selektif dan ditetapkan secara retrospektif	E. purpurea /Echinagard®	Tanaman	20 tetes/2 jam pada hari pertama, kemudian 20 tetes, 3 kali/hari, 10 hari

Peneliti	Tujuan	Jumlah sampel*	Random	Blind**	Manfaat	Keterbatasan	Spesies atau produk	Bagian tanaman	Dosis harian
Barret 2002	Pengobatan common cold	148	Ya	Double	Tidak	Penilaian outcome utama bersifat subyektif karena berdasarkan <i>self reported symptom</i> , sehingga potensial terjadi bias.	E. purpurea, E. angustifolia	Daun dan akar	Hai 1 6x1g/hari, hari berikut 3x1g/hari, maksimal 10 hari.
Scaglione 1995	Pengobatan ISPA	32 (E=16; P=16) ITT=32	Ya	Single	Ya	Tidak ada bukti (single) blinding; jumlah sampel kecil, pengukuran tidak valid, pengukuran gejala kurang baik.	E.purpurea, rosemary, eucalyptus, fennel dan vitamin C	Akar	4 tablet/hari
Melchart 1995 (1988 trial)	Immunoassay	24	Ya	Double	<i>Trend</i>	Tidak ada bukti blinding; randomisasi tidak jelas; pengukuran tidak valid; jumlah sampel kecil.	E. purpurea	Akar	30 tetes, 3 kali/hari
Melchart 1995 (1989 trial)	Immunoassay	36	Ya	Double	Tidak	Tidak ada bukti blinding; randomisasi tidak jelas; pengukuran tidak valid; jumlah sampel kecil.	E. purpurea	Akar	3 kapsul/hari

Peneliti	Tujuan	Jumlah sampel*	Random	Blind**	Manfaat	Keterbatasan	Spesies atau produk	Bagian tanaman	Dosis harian
Melchart 1995 (1990 trial)	Immunoassay	24	Ya	Double	Tidak	Tidak ada bukti blinding; randomisasi tidak jelas; pengukuran tidak valid; jumlah sample kecil.	<i>E. purpurea</i>	Tanaman, akar	30 tetes, 3 kali/hari
Bräunig 1992	Pengobatan ISPA	180 (E1=60; E2= 60; P=60) ITT=180	Ya	Double (Single)	Ya	Pengukuran tidak valid; kelompok dosis tinggi tidak blinded; tidak ada bukti blinding untuk kelompok dosis rendah.	<i>E. purpurea</i> , 2 dosis	Akar	90 tetes, 1 kali/hari dan 180 tetes, 1 kali/hari
Schoneberger 1992 (Grimm 1999)	Pencegahan ISPA	N=108 (E=54; P=54) ITT=109	Ya	Double	<i>Trend</i>	Tidak ada bukti blinding; pengukuran tidak valid; pelaporan outcome selektif	<i>E. purpurea</i> /Echinacin®	Tanaman	4 ml, 2 kali/hari, 8 minggu
Reitz 1990	Pengobatan ISPA	150	Ya	Double	<i>Trend</i>	Tidak ada bukti blinding; pengukuran tidak valid; multi-spesies produk	<i>E. purpurea</i> +pallida/Esberitox-N®	Akar	3 tablet/hari
Jurcic 1989 (Melchart 1995)	Immunoassay	27	Ya	Single	<i>Trend</i>	Tidak ada bukti blinding; randomisasi tidak jelas; pengukuran tidak valid; jumlah sampel kecil	<i>E. purpurea</i>	Tanaman?	Intravena
Coeugniet 1986	Candida	203	Tidak	No	Ya	Tidak random dan tidak blind; pengukuran tidak valid	<i>E. purpurea</i> /Echinacin®	Tanaman	Injeksi (SC, IM, IV)

Peneliti	Tujuan	Jumlah sampel*	Random	Blind**	Manfaat	Keterbatasan	Spesies atau produk	Bagian tanaman	Dosis harian
Vorberg 1984	Pengobatan ISPA	100	Ya	Double	<i>Trend</i>	Tidak ada bukti blinding; randomisasi tidak jelas; pengukuran tidak valid; multi-spesies produk	E. purpurea+ pallida/ Esberitox®	Akar	3 tablet/hari
Calabres (unpublishe d)	Pencegahan ISPA	164	Ya	Double	Tidak	Tidak dipublikasikan (metode tidak dilaporkan)	E. purpurea /Echinagard®	Tanaman	8 ml/hari

* N- jumlah partisipan yang dianalisa; E- jumlah partisipan di kelompok Echinacea (bila lebih dari 1 jenis, digunakan E1, E2, E3); P- jumlah partisipan pada kelompok plasebo; ITT-Intention to treat (jumlah partisipan awalnya)

** Tidak ada uji coba yang benar-benar blind.

Tabel 3. Berbagai Penelitian Tentang *Phyllanthus niruri*

Kasus	Peneliti	Tujuan	Metode	Dosis	Sampel	Parameter Penilaian	Hasil	Lain-lain
Hepatitis	Thyagarajan, Blumberg, 1988	Menilai efek P.niruri pada <i>carrier</i> kronik Hepatitis B	<i>randomized double blind placebo-controlled</i>	3x200mg, selama 30 hari	60 orang (37 uji, 23 plasebo)	HBsAg, HBeAg, HBeEIA, anti-HBc IgM	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0.0001$) antara kelompok uji dan kelompok plasebo yang mengalami konversi HBsAg ◆ HBsAg positif <i>carriers</i> dengan HBeAg kurang memberi respon pengobatan dibanding tanpa HBeAg. [5 dari 17 (29%) vs 17 dari 20 (85%); $p < 0.001$] 	Lancet 1988;2:764-6
	Narendranathan M, Mini PC, Remla A., 1997	Menilai efek P.niruri pada hepatitis virus akut	<i>randomized double blind placebo-controlled</i>	3x900mg, selama 7 hari	100 orang (52 uji, 48 plasebo)	Pemendekan masa sakit	Terdapat pemendekan masa sakit yang bermakna ($P = 0.0008$) pada hepatitis non A non B akut	J Clin Epid 1997;50(Suppl):8s
HIV	Naik, Juvenkar, 2003	Menilai efek anti-HIV ekstrak koloid P.niruri pada sel MT-4 manusia	Eksperimen, in vitro	-	-	<i>Selectivity Index (SI)</i> Dibandingkan dengan Azidothymidine $SI > 2046.11$	Ekstrak koloid P.niruri memiliki toksisitas selektif terhadap sel virus. SI terhadap HIV-1 sebesar 13.34 sedangkan SI terhadap HIV-2 sebesar 25.83	Indian J Med Sci 2003;57:387-93

Kasus	Peneliti	Tujuan	Metode	Dosis	Sampel	Parameter Penilaian	Hasil	Lain-lain
TB Paru	Dr. Zulkifli Amin, RSCM	Menilai efikasi P.niruri sebagai terapi tambahan OAT	<i>Parallel, double blind, randomized and placebo controlled trial.</i>	3x50mg, selama 6 bulan	67 orang (34 uji, 33 plasebo)	Klinis, rontgen thoraks, sputum BTA, kultur, pengukuran antropometri, kadar IFN-g, IL6, TNF-a.	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Pemberian suplemen ekstrak P.niruri mempercepat konversi sputum BTA pada 1 minggu pengobatan. (p=0.172) Terdapat peningkatan konsentrasi IFN-g yang konsisten selama 6 bulan pemberian ekstrak P.niruri. ◆ Setelah 2 bulan pemberian, pada kelompok uji menunjukkan peningkatan TNF-a yang kurang tajam dibandingkan dengan kelompok plasebo, namun setelah 6 bulan pemberian kelompok uji tetap menunjukkan peningkatan sedangkan kelompok plasebo tidak. ◆ Konsentrasi IL-6 pada kelompok plasebo setelah 2 bulan terapi menurun tajam kemudian meningkat tajam setelah 6 bulan. Hal berbeda terjadi pada kelompok uji, dimana IL-6 meningkat perlahan setelah 2 dan 6 bulan terapi. 	Tidak dipublikasikan

Dr. Muchtar Munawar, RSPAD Gatot Subroto	<ul style="list-style-type: none"> ○ Menilai perbaikan klinis, aspek radiologis dan bakteriologi antara pasien TB paru yang mendapat OAT 6 bulan ditambah P.niruri dengan plasebo. ○ Membandingkan kekambuhan setelah 6 bulan terapi OAT selesai, antara kedua kelompok. 	<i>Pilot study, double blind clinical trial</i>	3x50mg, selama 2 bulan	40 orang, dibagi dalam kelompok uji dan plasebo. Masing-masing terdiri dari 10 pasien dengan BTA – dan 10 pasien dengan BTA +	Konversi BTA sputum, perbaikan gambaran rontgen thoraks, fungsi ginjal, hati dan hematologi.	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Dalam 2 bulan pengobatan tidak ada perbedaan bermakna pada kedua grup. ◆ Konversi BTA pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna ◆ Rontgen thoraks pada kedua kelompok menunjukkan adanya perbaikan yang lebih baik pada kelompok uji. 	Jurnal Ilmiah Kesehatan RSPAD Gatot Subroto 2003;4:1-8
Dr. Raveinal, RS M. Djamil	Mengetahui pengaruh pemberian imunomodulator alami (P.niruri) terhadap status imun seluler penderita tuberkulosis paru	<i>Double blind randomized clinical trial</i>	3x50mg, selama 4 minggu	40 orang, (20 uji, 20 plasebo)	Perubahan ekspresi dan rasio CD4+, CD8+ limfosit T	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Tidak terdapat peningkatan CD4, CD8 dan rasio CD4/CD8 yang bermakna pada kedua kelompok, dari awal hingga akhir penelitian ◆ Terdapat peningkatan CD4 yang berbeda bermakna (p=0.001) antara kelompok uji dan plasebo. Peningkatan lebih besar terdapat pada kelompok uji. ◆ Peningkatan CD8 pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna. (p=0.73) ◆ Terdapat perbedaan peningkatan rasio CD4/CD8 antara kelompok uji dan plasebo yang bermakna secara statistik (p=0.01). peningkatan rasio lebih besar terdapat pada kelompok uji. 	Tidak dipublikasikan

	Dr. Dwiraras Radityawan, FK Unair	Mengamati kadar IFN-g pada pengobatan TB dengan pemberian ekstrak P.niruri	Uji klinisacak sederhana	3x50mg, selama 2 bulan	40 orang (20 uji, 20 plasebo)	Sekresi IFN-g, diukur dengan cara ELISA	Terdapat peningkatan sekresi IFN-g yang bermakna ($p=0.001$) pada kelompok uji dari awal hingga akhir penelitian.	Laporan penelitian akhir
ISPA Anak	Dr. Zakiudin Munasir, RSCM		Metode ??	3x25mg (5ml) selama 7 hari	54 orang (25 uji, 29 plasebo)	Penurunan demam	Ekstrak P.niruri dapat mempercepat penurunan demam pasien ISPA sekalipun tanpa kombinasi dengan antibiotik dan atau antipiretik.	Uji statistik (-) Tidak dipublikasikan
Kasus	Peneliti	Tujuan	Metode	Dosis	Sampel	Parameter Penilaian	Hasil	Lain-lain
Herpes Zoster	Dr. Kurniati, RSU Tangerang	Menilai efektivitas dan keamanan kombinasi 50mg ekstrak P.niruri dibandingkan dengan plasebo pada terapi standar herpes zoster non-komplikata	Uji klinis Acak tersamar ganda	3x50mg, selama 6 hari	60 orang (30 uji, 30 plasebo)	Derajat pruritus, rasa nyeri, eritema, edema, vesikel, luas lesi. Dinilai dalam skor.	Kemajuan klinis pengobatan untuk status dermatologikus menunjukkan perbedaan yang signifikan $p<0.01$ dengan hasil kelompok uji memiliki skor kemajuan linis sebesar 2,38 sedangkan kelompok plasebo hanya 1,86.	Dexa Media 2003;4:109-17

Kasus lain	Peneliti	Hasil
Infeksi saluran napas pada jemaah haji	Dr. Kabat, RS Dr. Sutomo	Ekstrak P.niruri dapat menurunkan angka kesakitan infeksi saluran pernapasan akut
Pengalaman Klinis : Varicella-Zooster, Herpes genitalis, Lepra reaksi, CMV	Prof. Winsy F.Th.Warouw, RS Malalayang	Ekstrak P.niruri berpotensi besar untuk membantu standar terapi untuk mempercepat penyembuhan ataupun pengurangan komplikasi
Pengalaman Klinis : Lepra	Dr.Sri Linuwih, RSCM	Ekstrak P.niruri berpotensi meningkatkan kadar T helper sehingga dapat mempercepat penyembuhan lesi

Penelitian	Peneliti	Keterangan
Infeksi HIV	Prof.DR.Dr. Samsuridjal Djauzi, SpPD, KAI – RSCM	Sedang berjalan
Varicella – Pediatri	Prof.Dr. Sri Rezeki, SpA(K) - RSCM	Sedang berjalan
Vulvovaginitis	Dr. Ida Pramayanti – RS Dr. Sutomo	Sedang berjalan
Hepatitis B kronis	Prof.Dr.L.A.Lesmana, PhD – RSCM	Sedang berjalan

DAFTAR PUSTAKA

1. Tzianabos AO. Polysaccharide Immunomodulators as Therapeutic Agents: Structural Aspects and Biologic Function. *Clin Microbiol Rev*, Oct.2000,p.523-33.
2. Smith JE, Rowan NJ, Sullivan R. Medicinal mushrooms: Their therapeutic properties and current medical usage with special emphasis on cancer treatments. 2002.
3. Gallo M, Sarkar M, Au W, Petrzak K, Comas B, Smith M, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to Echinacea. A prospective controlled study. *Arch Intern Med* 2000;160:3141-3.
4. Flachsmann. Echinacea purpurea Nonclonal Immuno Strategies and its modulations. *Phyto Novum* 2001.
5. Baratawidjaja KG. Imunomodulasi. Dalam: *Imunologi dasar*. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;2002. h. 372-390.
6. Mayell M. Maitake extracts their therapeutic potential – A review. *Altern Med Rev* 2001;6:48-60.
7. Mayell M. Maitake MD-Fraction: A literature review.
8. Schar D. *Grifola frondosa*: a 'new' immunostimulant?. *Brit J Phytotherapy*. 4:168-173.
9. Smith JE, Rowan NJ, Sullivan R. Medicinal mushrooms: their therapeutic properties and current medical usage with spesial emphasis on cancer treatments. 2002:D-I.
10. American Cancer Society's Guide to Complimentary and Alternative Methods. Maitake mushroom. Available at: <http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp>
11. Ishibashi K, Miura NN, Adachi Y, Ohno N, Yadomae T. Relationship between solubility of grifolan, a fungal 1,3-β-D-glukan, and production of tumor necrosis factor by macrophages in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65:1993-2000.
12. Inoue A, Kodama N, Nanba H. Effect of Maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the control of the T lymph node Th-1/Th-2 proportion. *Biol Pharm Bull* 2002;25:536-540.
13. Okazaki M, Adachi Y, Ohno N, Yadomae T. Structure-activity relationship of (1->3)-beta-D-glukans in the induction of sitokine production from macrophages, in vitro. *Biol Pharm Bull* 1995;18:1320-1327 [abstract].
14. Keller T. Coumpounding with beta-1,3-D-glukan. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 2000;4:342-345.
15. Konno S, Aynehchi S, Dolin DJ, Schwartz AM, Choudhury MS, Tazaki H. Anticancer and hypodlicemic effects of polysaccharides in edible and medicinal Maitake mushroom. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2002;4. [abstract].
16. Fullerton SA, Samadi AA, Tortorelis DG, Choudhury MS, Mallouh C, Tazaki H, et al. Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glukan (Maitake mushroom polysaccharide). *Mol Urol* 2000;4:7-13.
17. Nanba H, Kodama N, Schar D, Turner D. Effects of Maitake (*Grifola frondosa*) glukan in HIV-infected patients. *Mycoscience* 2000;41:293-295.
18. Some information about medical mushrooms. Available at: <http://www.fungi.com/mycomeds/info/html>
19. Kodama N, Yamada M, Nanba H. Addition of Maitake D-fraction reduces the effective dosage of vancomycin for the treatment of listeria-infected mice. *Jpn J Pharmacol* 2001;87:327-332.
20. Smith JE, Rowan NJ, Sullivan R. Medicinal mushrooms: their therapeutic properties and current medical usage with spesial emphasis on cancer treatments. 2002:151-154.
21. American Botanical Council. Echinacea: A literature review; botany, history, chemistry, pharmacology, toxicology, and clinical uses. *American Botanical Council J* 1994;30:33.
22. Stuart AG. Echinacea. Available from: URL: <http://www.herbalsafety.utep.edu/pdf.asp?ID=7>.
23. Pepping J, Pharm D. Alternative therapies: Echinacea. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:121-2.
24. Bauer R, Netsch M, Kreuter MH. Echinacea purpurea. *Food Processing Japan* 2001;36:58-62.
25. Barret B. Medicinal properties of Echinacea. *Phytomedicine* 2003;10:66-86.
26. Summary of data for chemical selection: Echinacea. Available from: URL: http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/Chem_Background/ExecSumm/Echinacea.html.
27. Fiebert SG, Kemper KJ. Echinacea (*E. angustifolia*, *E. pallida*, and *E. purpurea*). Available from: Long Herbal Task Force: <http://www.mcp.edu/herbal/default.htm>
28. Bauer R, Düsseldorf. Echinacea a medicinal plant that is about to become a rational phytotherapy. *Institut für Pharmazeutische Biologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf*.
29. Kreuter M. Echinacea purpurea substances, characteristics and immunological active principles.
30. Kreuter HM, Giger E, Lardos ANA, Ramp T, EFLA R&D. Echinacea purpurea: nonclonal immuno strategies and its modulations. *Phyto Novum* 2001.
31. Burger AR, Torres AR, Warren RP, Caldwell VD, Hughes BG. Echinacea-induced sitokine production by human macrophages. *International Journal of Immunopharmacology* 1997;17:371-9.
32. Turner RB, Riker DK, Gangemi JD. Ineffectiveness of Echinacea for prevention of experimental rhinovirus colds. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1708-9.
33. Grimm W, Müller HH. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of Echinacea purpurea on the incidence and severity of colds and respiratory infections. *Am J Med* 1999;106:259-60.[Abstract]
34. Melchart D, Walther E, Linde K, Brandmaier R, Lersch C. Echinacea root extracts for the prevention of upper respiratory tract infections: a double blind, placebo-controlled randomized trial. *Arch Fam Med* 1998;7:541-5.
35. Brinckborn RM, Shah DV, Degenring FH. Echinaforce® and other Echinacea fresh plant preparations in the

- treatment of the common cold: a randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. *Phytomedicine* 1996;6:1-6.
36. Henneicke-von Zepelin H, Hentschel C, Schnitker J, Kohnen R, Köhler G, Wüstenberg P. Efficacy and safety of a fixed combination phytomedicine in the treatment of the common cold (acute viral respiratory tract infection): results of a randomized, double blind, placebo controlled, multicentre study. *Curr Med Res Opin* 1999;15:214-27.
 37. Lindenmuth GF, Lindenmuth EB. The efficacy of Echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Altern Complement Med* 2000;6:327-34.[Abstract].
 38. Barret BP, Brown RL, Locken K, Maberry R, Bobula JA, D'Alessio D. Treatment of the common cold with unrefined Echinacea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2002;137:939-46.
 39. Institute for Natural Products Research. Echinacea. Available from: <http://www.naturalproducts.org>
 40. Barrett B. Echinacea: A safety review. *American Botanical Council J* 2003;57:36-9.
 41. See D, Berman S, Justis J, Broumand N, Chou S, Chang J, et al. A phase I study on the safety of Echinacea angustifolia and its effect on viral load in HIV infected individuals. *JANA* 1998;1:14-17 [Abstract]
 42. Chairul. Tempuyung untuk menghadapi asam urat. Didapat dari <http://www.indonesia.com/intisari/1999/Juni/tempuyung.htm>
 43. Unander DW, Venkateswaran PS, Millman I, Bryan HH, Blumberg BS. Phyllanthus species: sources of new antiviral compounds. Didapat dari <http://www.hort.purdue.edu/newcorp/proceedings1990/v1-518.html>
 44. Chanca piedra (Phyllanthus niruri, amarus). Didapat dari <http://rain-tree.com/chanca.htm>
 45. Thyagarajan SP, Subramanian S, Thirunalasandari T, Venkateswaran PS, Blumberg BS. Effect of phyllanthus amarus on chronic carriers of hepatitis B virus. *Lancet* 1988;2:764-6.
 46. Maat S. Phyllanthus niruri L sebagai imunostimulator pada mencit. Rangkuman Disertasi. Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, 1996.
 47. Xin-Hua W, Chang-Qing L, Xing-Bo G, Lin-Chun F. A comparative study of Phyllanthus amarus compound and interferon in the treatment of chronic viral hepatitis B. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32:140-2.[abstract]
 48. Thamlikitkul V, Wasuwat S, Kanchanapee P. Efficacy of Phyllanthus amarus for eradication of hepatitis B virus in chronic carriers. *J Med Assoc Thai*. 1991;74:381-5. [abstract]
 49. Doshi JC, Vaidya AB, Antarkar DS, Deolalikar R, Antani DH. A two-stage clinical trial of Phyllanthus amarus in hepatitis B failure to eradicate the surface antigen. *Indian J Gastroenterol*. 1994;13:7-8. [abstract]
 50. Wang M, Cheng H, Li Y, Meng L, Zhao G, Mai K. Herbs of the genus of Phyllanthus in the treatment of chronic hepatitis B: observation with three preparations from different geographic sites. *J Lab Clin Med*. 1995;126:350-2. [abstract]
 51. Narendranathan M, Remla A, Mini PC. A trial of Phyllanthus amarus in acute viral hepatitis. *Trop Gastroenterol*. 1999;20:164-6.[abstract]
 52. Liu JP, McIntosh H, Lin H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd* 2004;(1).
 53. Liu JP, McIntosh H, Lin H. Chinese medicinal herbs for asymptomatic carriers of hepatitis B virus infection (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd* 2004;(1).
 54. Unander DW, Webster GL, Blumberg BS. Usage and bioassays in Phyllanthus (Euphorbiaceae). IV. Clustering of antiviral uses and other effects. *J Ethnophar* 1995;45:1-18.[abstract]
 55. Amin Z, Rumende M, Pitoyo CW, Jamal. The effect of phyllanti extract as an additional treatment in tuberculosis patients with minimal and moderately advanced radiological lesion. 2001
 56. Munawar ML, Ginting AK, Irianti N, Murni Y, Sutirahayu Y. Manfaat klinis pemberian phyllanthus niruri L. sebagai imunostimulator pada kasus TB paru yang diobati. *Jurnal Ilmiah Kesehatan RSPAD Gatot Subroto* 2003;4:1-8
 57. Radityawan D. Pengaruh phyllanthus niruri L sebagai imunostimulator terhadap kadar IFN-g penderita tuberculosis paru. Laporan penelitian karya akhir. *SMF Ilmu Penyakit Paru FK Unair Surabaya*, 2003
 58. Raveinal. Pengaruh pemberian imunomodulator alami (ekstrak phyllanti herba) terhadap respon imun seluler penderita tuberculosis paru.
 59. Warouw WF. Penggunaan klinik ekstrak phyllanthus herba sebagai adjuvant terapi pada beberapa penyakit. 2001.
 60. Menaldi SL, Legiawati L, Sianturi GN, Barira S. Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Penggunaan ekstrak Phyllanthus niruri L sebagai terapi adjuvan pada pengobatan kusta multibasilar.
 61. Kurniati SC. Pengobatan oral infeksi virus varicella-zoster dengan kombinasi ekstrak phyllanti herba dan terapi standar dibandingkan dengan terapi standar tunggal. *Dexa Media* 2002;4:109-17
 62. Munasir Z. Manfaat pemberian ekstrak Phyllanthus niruri sebagai imunostimulator pada penyakit infeksi anak. Disampaikan pada Simposium "Allergy & Clinical Immunology Update", Lampung, 2003

DAFTAR PANEL AHLI

Prof.Dr.dr. Agus Sjahrurachman, SpMK
Departemen Mikrobiologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

dr. Nanang Sukmana, SpPD, KAI
Divisi Alergi Imunologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

dr. Siti Setiati, SpPD, KGer, MEpid
Divisi Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

dr. Zakiudin Munazir, SpA(K)
Divisi Alergi Imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

dr. Husniah Rubiana Th. Akib, SpFK
Direktorat Bina Penggunaan Obat Rasional
Departemen Kesehatan RI

Prof.Dr.dr. R.H.H. Nelwan, SpPD, KTI
Divisi Tropik Infeksi Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Prof.Dr.dr. L.A. Lesmana, PhD, SpPD, KGEH, FACP, FACG
Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

dr. Dianiati K.S., SpP
Bagian Pulmonologi
RS Persahabatan Jakarta

TIM TEKNIS

Ketua : Prof.Dr.dr. Sudigdo Sastroasmoro, SpA(K)
Anggota : dr. Santoso Soeroso, SpA(K), MARS
Prof.Dr.dr. Samsuridjal Djauzi, SpPD, KAI
dr. Ratna Mardiaty, SpKJ
dr. Wuwuh Utami N., MKes
dr. Monalisa Nasrul
dr. Mutiara Arcan
dr. Nastiti Rahajeng