

PROPOLIS SEBAGAI IMUNOSTIMULTOR TERHADAP INFEKSI *Micobacterium tuberculosis*

Martha Kaihena

Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Pattimura Ambon

Jln. Ir. M. Putuhena, Kampus Poka Ambon

Email: marthakaihena@yahoo.com

ABSTRAK

Micobacterium tuberculosis (TB) telah menginfeksi sepertiga penduduk dunia, menurut WHO sekitar 8 juta penduduk dunia diserang TB dengan kematian 3 juta orang per tahun (WHO, 2005). *M. tuberculosis* hidup dan berlindung di dalam sel sistem imun tubuh (makrofag), sehingga proses usaha penyembuhan menjadi rumit, karena membutuhkan waktu lama. Penderita infeksi bakteri ini dapat mengalami imunodefisiensi, untuk mengatasi masalah ini perlu diberikan suplai zat-zat tertentu yang berfungsi sebagai imunostimultor yang dapat bekerja sebagai stimulan agar sistem imun bisa lebih aktif ketika menjalankan fungsinya yaitu, menguatkan sistem imun tubuh. Dengan begitu kekebalan dan daya tahan tubuh selalu optimal dan tubuh tetap sehat, sedangkan bagi penderita TB, imunostimultor dapat mengurangi tingkat keparahan ujar dr. Raymond R. Tjandrawinata, pakar *Molecular pharmacologist*". Dalam penulisan ini akan dikaji penggunaan propolis sebagai imunostimultor yang telah teruji secara klinis karena dapat memberikan respons imun yang sangat baik. Berbagai penelitian telah membuktikan secara ilmiah bahwa propolis memiliki berbagai keunggulan salah satunya adalah sebagai imunostimultor. Reaksi imunologi yang berperan terhadap *M. tuberculosis* adalah reaksi hipersensitivitas dan respon seluler. Kuman *M. tuberculosis* bersifat patogen intraseluler maka diperlukan koordinasi yang baik antara sel fagosit mononuklear dan sel limfosit T terutama sel limfosit T CD4+ untuk memberikan perlindungan yang optimal terhadap infeksi tuberculosis.

Kata kunci: *Micobacterium tuberkulosis*, propolis, imunostimulator, invasi

PENDAHULUAN

Mycobacterium tuberculosis merupakan pathogen yang menginfeksi sepertiga penduduk dunia, sehingga merupakan masalah kesehatan masyarakat yang masih memberikan morbiditas dan mortalitas tinggi di dunia [3,6,20]. Kemampuan organisme menginfeksi tubuh tergantung pada kemudah-terancamannya tubuh. *M. tuberculosis* dapat memulai penyakit pada orang sehat, hanya bila sistem pertahanan tubuh terganggu. *M. tuberculosis* dapat menginvasi kedalam tubuh manusia kemudian menginfeksi tubuh melalui komponen-komponen sebagai berikut: komponen pertama sistem pertahanan tubuh adalah penyekat epitelial, Epidermis, serta epitelium respiratori. Organisme virulen mengembangkan cara untuk melekat pada reseptor permukaan epitelial tubuh serta menghancurkan penyekat tersebut; beberapa bakteri mensekresikan eksotoksin yang merusak keutuhan mucosal. Setelah endotelium rusak, organisme menghadapi bagian kedua pertahanan tubuh pada ruang interstitial [4,6,15]. Invasi kuman ini ke dalam tubuh melalui udara pernafasan masuk ke dalam paru dan menyerang dan menginfeksi paru-paru, kemudian kuman dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfe, melalui saluran nafas atau penyebaran langsung ke bagian tubuh lainnya. Tuberkulosis dapat terjadi dimana saja dalam tubuh namun kebanyakan timbul sebagai infeksi jaringan parenkim paru [8]. Data WHO 2005 menunjukkan bahwa Indonesia adalah penyumbang kasus tuberculosis terbesar ke

tiga di dunia, setelah India dan Cina. Diperkirakan sekitar 140.000 orang Indonesia yang meninggal setiap tahunnya akibat TB ini [3,4]. Pengobatan TB di Indonesia telah mengikuti anjuran dari WHO yaitu melalui program DOTS (Directly Observe Treatment Short) yaitu penggunaan OAT minimal selama 6 bulan. Untuk mengobati pasien tuberculosis diperlukan pengawasan agar tuntas, namun tetap saja terjadinya kegagalan pengobatan cukup tinggi yang menyebabkan peningkatan jumlah penderita tuberculosis. Indonesia juga dinyatakan sebagai satu dari enam belas negara dengan angka keberhasilan pemberantasan tuberculosis yang belum memuaskan [18,20]. Kegagalan pengobatan ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor yang salah satunya adalah resistensi terhadap OAT. Resistensi OAT terutama disebabkan oleh *erratic drug intake* (khususnya pengobatan tidak lengkap / interruptus) dan pengobatan hanya dengan satu obat anti tuberculosis saja [3,6]. Secara imunologi diketahui bahwa *M tuberculosis* yang dijuluki jagoan bersembunyi ini ternyata mampu menyembunyikan diri di dalam sel untuk waktu sangat lama, tanpa terlacak sistem kekebalan tubuh. Inilah yang menyebabkan pemberantasannya secara global amat sulit [7,21]. Beranjak dari kondisi itu, langkah-langkah pencegahan serta pengobatan atau kemoterapi secara komprehensif dan tuntas harus dilakukan, **salah satunya lewat peningkatan sistem imun, menggunakan senyawa atau bahan tertentu sebagai imunostimulator**. Berbagai manifestasi yang timbul akibat infeksi *M. tuberculosis* menggambarkan adanya keseimbangan antara kuman dengan mekanisme pertahanan tubuh host (host immunity) dimana mekanisme pertahanan tubuh host sangat menentukan hasil akhir yang dapat ditimbulkan. Terdapat peran penting dari makrofag sebagai eksekutor non spesifik dan sel T sebagai mediator spesifik dalam menghancurkan *M. tuberculosis*. Fagositosis, pengenalan oleh sistem imun, produksi sitokin dan mekanisme efektor merupakan peran dari innate immunity. Makrofag yang teraktivasi oleh infeksi *M. tuberculosis* memproduksi sitokin type 1 seperti IL-12, IL-18, IL-23. Sekresi IL-12 dari makrofag merupakan awal dari regulasi respon imun, bertindak sebagai sitokin proinflammatory yang dapat merangsang produksi IFN- γ oleh sel Th1 dan sel NK yang dapat meningkatkan aktivasi makrofag dalam menghadapi infeksi *M. Tuberculosis* [6]. Penggunaan imunoterapi tambahan menarik perhatian untuk mengatasi tuberculosis, terutama karena peningkatan persentase penderita yang resisten terhadap obat antituberkulosis. Imunostimulator diharapkan dapat digunakan sebagai imunorestorasi bagi sistem imun yang mengalami disfungsi [5,9,19]. Imunostimulator ada yang bersifat spesifik dan non spesifik. Imunostimulator nonspesifik dapat meningkatkan respon makrofag terhadap infeksi karena adanya sekresi sitokin atau limfokin oleh limfosit T, misalnya IFN- γ dan TNF- α [19,10]. Kelemahan dari imunostimulator adalah diperlukan adanya pemaparan berulang untuk menghasilkan sitokin yang mampu mengaktivasi makrofag. Berdasarkan hal tersebut maka diperlukan imunostimulator yang tingkat ketersediaannya tinggi sehingga bisa diberikan berulang dalam jangka waktu panjang seperti imunostimulator yang berasal dari alam. Propolis merupakan contoh imunostimulator alam. Propolis disebut sebagai lem lebah, merupakan substansi resin, berwarna kecoklatan yang dibuat lebah dengan mengumpulkan getah resin dari pohon-pohon kemudian mencampurnya dengan nektar dan membentuk substansi wax lilin disarangnya. Secara kimia propolis mengandung Bahan-bahan yang sangatlah kompleks, lebih dari 200 komponen telah teridentifikasi. Seperti berbagai terpen dan benzoat yang potensial, caffeat, cinnamat, asam phenolat dan flavonoid yang memiliki banyak manfaat. Propolis juga mengandung *Caffeic Acid Phenetyl Esther* (CAPE) yang memiliki aktivitas sebagai imunostimulator [7,12,13]. Kandungan polifenol yang tinggi di dalam propolis berfungsi dalam membantu meningkatkan sistem kekebalan tubuh secara alami serta meningkatkan produksi serta aktifitas sel-sel imun, disamping sebagai anti-bakteri, anti-virus, anti-jamur, antioksidan, anti-peradangan [4,5].

Penulisan ini bertujuan untuk mengkaji peran propolis sebagai imunostimulator bagi tubuh yang mengalami defisiensi respons imun atau immunocompromised akibat infeksi

Micobacterium tuberculosis penyebab penyakit TB. Serta mengkaji dan menelusuri mekanisme respons imun akibat infeksi *Micobacterium tuberculosis*.

PEMBAHASAN

Apakah Itu Propolis

a. Pengertian, dan Kandungan Propolis

Propolis berasal dari bahasa Yunani yaitu “pro” (sebelum) dan “polis” (kota). secara umum dapat diartikan “sebagai pelindung sarang lebah dari faktor-faktor berbahaya yang terdapat di luar sarang. Bahan-bahan yang terkandung dalam propolis sangatlah kompleks, dan lebih dari 200 komponen telah teridentifikasi. Secara garis besar, propolis terdiri dari 50% balsam (fraksi polifenol), 30% getah, 10% minyak esensial, 5% pollen, serta 5% zat organik dan anorganik. Kandungan polifenol yang tinggi di dalam propolis berfungsi sebagai anti-bakteri, anti-virus, anti-jamur, antioksidan, anti-peradangan, serta meningkatkan sistem kekebalan tubuh [2, 3,8].

Propolis adalah produk yang dihasilkan oleh serangga (lebah madu). Lebah menghasilkan beberapa produk seperti madu, royal jeli, polen dan propolis. Propolis adalah bahan resin yang melekat pada bunga, pucuk dan kulit kayu. Sifatnya pekat, bergetah, berwarna coklat kehitaman mempunyai bau yang khas, dan rasa pahit. Lebah menggunakan bahan propolis untuk pertahanan sarang, mengkilatkan bagian dalam sarang dan menjaga suhu lingkungan [7,11]. Manusia dapat memanfaatkan propolis sebagai bahan kosmetik, teknologi pengolahan makanan dan obat-obatan. Menurut Made, [12] propolis mengandung senyawa kompleks vitamin, mineral, enzim, senyawa fenolik dan flavonoid untuk menghambat pelepasan histamin dengan cara stabilisasi selaput sel lipid. Propolis juga mengandung *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE), yang memiliki efek Imunostimulator dan dapat bekerja pada sistem pertahanan tubuh. **Tabel 1** dibawah ini menjelaskan mengenai komposisi kimia propolis.

Tabel 1. Komposisi Kimia Propolis

Kelas	Komponen	Jumlah Grup Komponen
Resin	45-55%	Flavonoid, asamfenolat dan esternya
Lilin dan asam lemak	25-53%	25-53% Sebagian besar dari lilin lebah dan beberapa dari tanaman
Minyak essensial	10%	Senyawa volatil
Protein	5%	Protein kemungkinan berasal dari pollen dan amino bebas
Senyawa organik lain dan mineral	5%	14 macam mineral yang paling terkenal adalah Fe dan Zn, sisanya seperti Au, Ag, Cs, Hg, La dan Sb. Senyawa organik lain seperti keton, laktan, kuinon, asam benzoat dan esternya, gula, vitamin (B3) serta gula

Sumber: Krell (1996)

b. Manfaat Propolis

Propolis Dapat Meningkatkan Imunitas Tubuh

Propolis membantu meningkatkan sistem kekebalan tubuh secara alami, karena propolis yang kaya akan kandungan polifenol, dapat membantu meningkatkan produksi serta aktifitas sel-sel imun. Penelitian yang dilakukan oleh Moriyasu dari Jepang bahwa ekstrak propolis dapat memacu aktifitas makrofag sehingga meningkatkan sistem kekebalan tubuh.

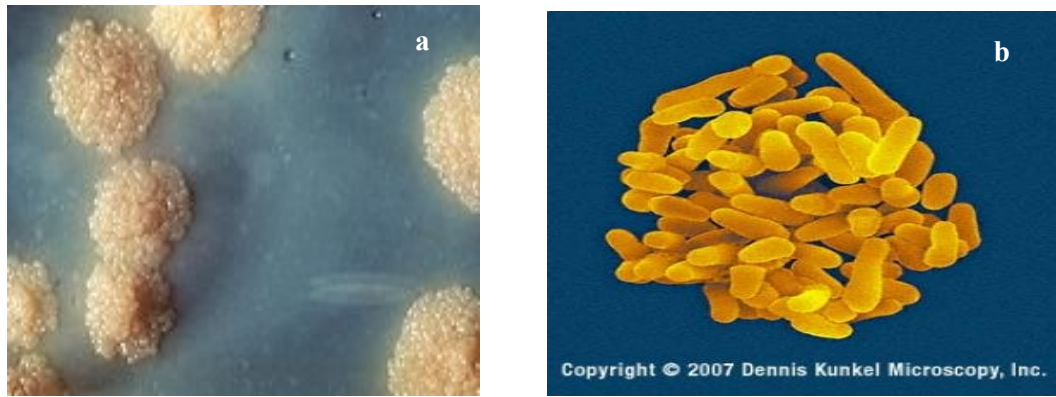
Wade (2005) menjelaskan bahwa propolis dapat merangsang sistem kekebalan tubuh secara langsung dan melepaskan unsur yang merespon imunitas seluler melalui mekanisme fagositosis [21].

Banyak bukti empiris yang menunjukkan penderita-penderita penyakit maut sembuh setelah konsumsi propolis. Berbagai penyakit berat yang dokter spesialis sudah pasrah, dapat sembuh setelah melakukan terapi propolis. Menurut dr Hafuan Lutfie MBA, mekanisme kerja propolis sangat terpadu hal ini dapat dibuktikan dengan kemampuan propolis dalam menstimuli daya tahan tubuh, artinya tubuh diberdayakan agar imunitas bekerja sehingga mampu memerangi penyakit. dr Eko Budi Koendhori M.Kes dari Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dalam penelitiannya berhasil membuktikan tentang peningkatan kekebalan tubuh tikus yang diberi propolis. Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* menurunkan kekebalan tubuh dengan indikasi anjloknya interferon gamma dan meningkatkan interleukin 10 dan TGF. Interferon gamma adalah senyawa yang diproduksi oleh sel T yang mengaktifkan sel makrofag untuk membunuh kuman TB. Interleukin dan TGF merupakan senyawa penghambat interferon gamma. Doktor ahli tuberkulosis itu membuktikan bahwa interferon gamma tikus yang diberi propolis cenderung meningkat hingga pekan ke-12. ‘Pemberian propolis pada mencit yang terinfeksi *M tuberculosis* mampu mengurangi kerusakan pada paru-paru dengan cara meningkatkan sistem imun tubuh [5,16].

***Mycobacterium tuberculosis* PENYEBAB TUBERKULOSIS (TB)**

a. Karakteristik *Mycobacterium tuberculosis*

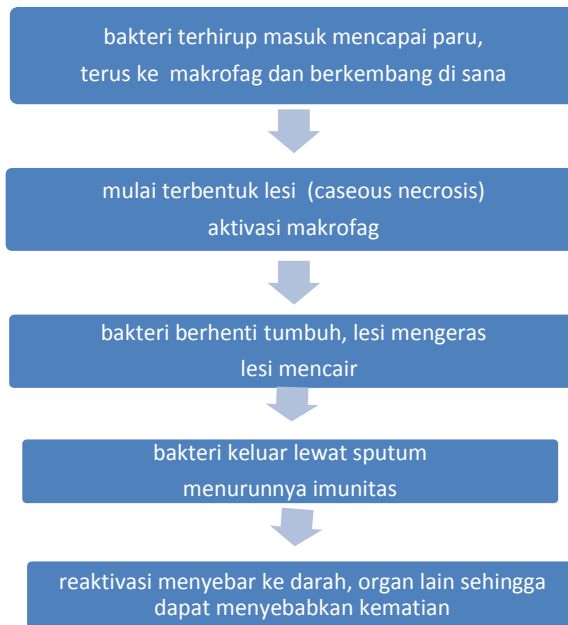
Genus *Mycobacterium* merupakan kelompok bakteri gram positif, berbentuk batang, berukuran lebih kecil dibandingkan bakteri lainnya. Genus ini mempunyai karakteristik unik karena dinding selnya kaya akan lipid dan lapisan tebal peptidoglikan yang mengandung arabinogalaktan, lipoarabinomanan dan asam mikolat. Asam mikolat tidak biasa dijumpai pada bakteri lain dan hanya dijumpai pada dinding sel *Mycobacterium* dan *Corynebacterium* [14]. *M. tuberculosis* dibedakan dari sebagian besar bakteri lainnya karena bersifat patogen dan dapat berkembang biak dalam sel fagosit hewan dan manusia. Pertumbuhan *M. tuberculosis* relatif lambat dibandingkan bakteri lainnya [9,15]. *M. tuberculosis* tidak menghasilkan endotoksin maupun eksotoksin [14,16]. Bagian selubung *M. tuberculosis* mempunyai sifat pertahanan khusus terhadap proses mikobakterisidal sel hospes. *M. tuberculosis* juga mempunyai sifat khusus yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan, oleh karena itu disebut pula sebagai Basil Tahan Asam (BTA), kuman ini cepat mati dengan sinar matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup beberapa jam ditempat yang gelap dan lembab. Dalam jaringan tubuh kuman ini dapat dorman selama beberapa tahun. Dinding sel kuman ini kaya akan lipid yang berfungsi melindungi mikobakteri dari proses fagolisosom, hal ini dapat menerangkan mengapa mikobakteri dapat hidup pada makrofag normal yang tidak teraktivasi [15]. Bentuk koloni dan bentuk *M. tuberculosis* dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. (a) Bentuk koloni *M tuberculosis*, (b) Bentuk bakteri *M. tuberculosis*
Sumber: Ryan KJ; Ray CG (2004) [15]

b. Tahapan Invasi *Micobacterium Tuberculosis*

Organ tubuh yang paling banyak diserang tuberculosis adalah paru. Beberapa Penelitian menunjukkan adanya kenaikan limfosit alveolar, netrofil pada sel bronkoalveolar dan HLA-D pada pasien tuberculosis paru. Patogenesis tuberculosis dimulai dari masuknya kuman sampai timbulnya berbagai gejala klinis yang digambarkan sebagai berikut:



Gambar 2. Bagan Invasi Bakteri sampai terjadi Infeksi

Riwayat terjadinya tuberculosis dapat dibagi menjadi 2 tahap yaitu tahap infeksi primer dan pasca primer. Infeksi primer terjadi saat seseorang terpapar pertama kali dengan kuman TB. Droplet yang terhirup sangat kecil ukurannya, sehingga dapat melewati sistem pertahanan mukosa bronkus, dan terus berjalan sehingga sampai di alveolus dan menetap disana. Infeksi dimulai saat kuman TB berhasil berkembang biak dengan cara pembelahan diri di paru-paru, yang mengakibatkan peradangan di dalam paru, saluran limfe akan membawa kuman TB ke kelenjar limfe disekitar hilus paru, dan ini disebut sebagai kompleks primer [8,16]. Waktu antara terjadinya infeksi sampai pembentukan kompleks primer adalah 4 – 6 minggu. Adanya infeksi dapat dibuktikan dengan terjadinya perubahan reaksi tuberkulin dari negatif menjadi positif diperkirakan sekitar 6 bulan [20]. Tahap kedua yaitu Tuberculosis Pasca Primer (*Post Primary TB*) biasanya terjadi setelah beberapa bulan atau tahun sesudah infeksi primer, misalnya karena daya tahan tubuh menurun akibat terinfeksi HIV atau status

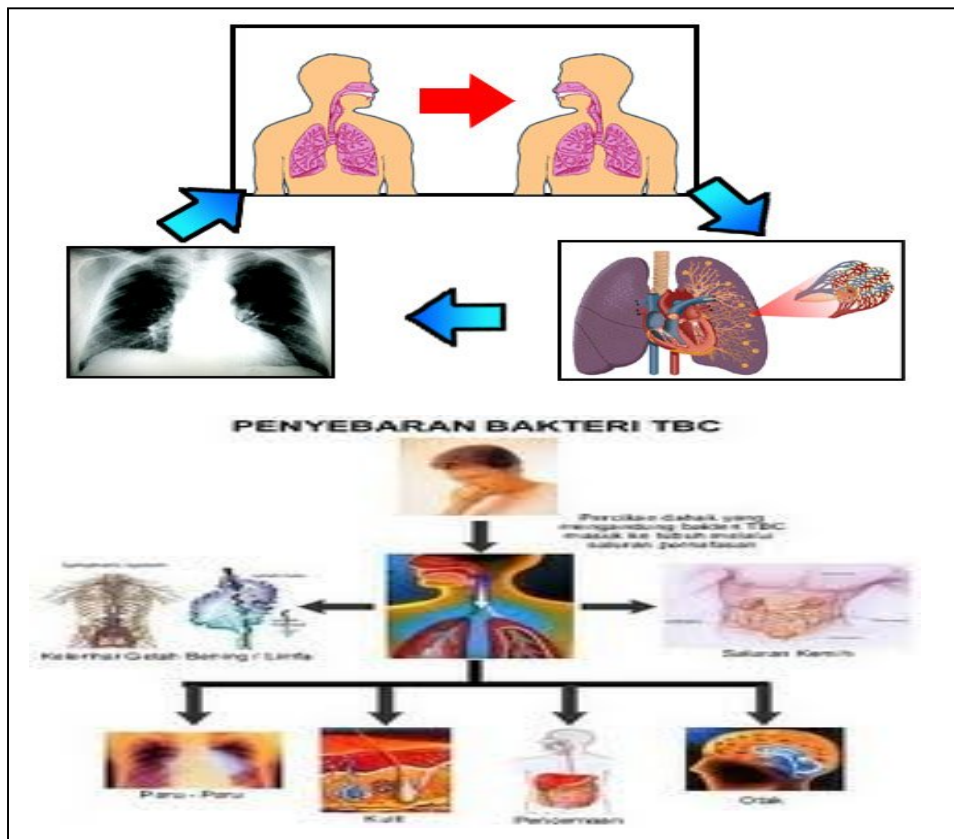
gizi yang buruk. Ciri khas dari tuberkulosis pasca primer adalah kerusakan paru yang luas dengan terjadinya kavitas atau efusi pleura

Penderita penyakit tuberkulosis dapat mengalami komplikasi dimana komplikasi ini sering terjadi pada penderita stadium lanjut. Beberapa komplikasinya adalah sebagai berikut [20]:

- Hemoptisis berat (perdarahan dari saluran napas bawah) yang dapat mengakibatkan kematian karena syok hipovolemik atau tersumbatnya jalan napas.
- Kolaps dari lobus akibat retraksi bronkial.
- Bronkiectasis dan Fibrosis pada paru.
- Pneumotoraks spontan: kolaps spontan karena kerusakan jaringan paru.
- Insufisiensi Kardio Pulmoner (*Cardio Pulmonary Insufficiency*)

c. Infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* Serta Riwayat Terjadinya Tuberculosis

Penyakit tuberkulosis (TB) adalah penyakit paru-paru yang menyebar melalui udara, seperti flu biasa. Menular ketika seseorang bersin, batuk atau bahkan berbicara, kuman TB dikenal sebagai basil masukkan udara. Basil tersebut dapat tetap di udara selama beberapa jam, khususnya di daerah padat dan kurang ventilasi. Meskipun sepertiga penduduk dunia terinfeksi TBC, hanya satu dalam 10 mendapat TB aktif. Fisik stres, usia tua dan HIV/AIDS dapat meningkatkan kemungkina mengembangkan TB aktif [4]. Bakteri ini bila sering masuk dan terkumpul di dalam paru-paru akan berkembang biak menjadi banyak terutama pada orang yang mangalami defisiensi imun, akibat berbagai hal seperti stres fisik, usia tua dan HIV / AIDS [4]. Kuman ini dapat menyebar melalui pembuluh darah atau kelenjar getah bening, karena itulah TB dapat menginfeksi hampir seluruh organ tubuh seperti: paru-paru, otak, ginjal, saluran pencernaan, tulang, kelenjar getah bening, dan lain-lain, meskipun demikian organ tubuh yang paling sering terkena infeksi bakteri ini adalah paru-paru [19]. Dapat dilihat pada **Gambar 3** berikut:



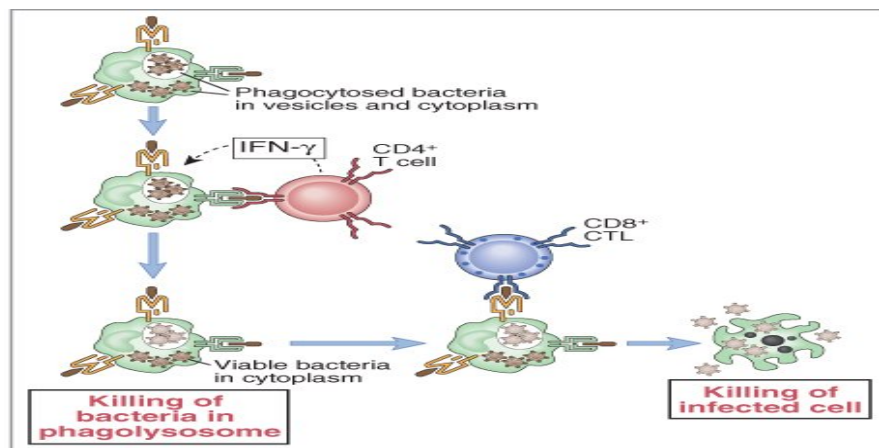
Gambar 3. Proses infasi dan penyebaran MTB

Saat *M. tuberculosis* berhasil menginfeksi paru-paru, maka dengan segera tumbuh koloni bakteri yang berbentuk *globular* / bulat (**Gambar 1a**). Biasanya melalui serangkaian reaksi *imunologis* bakteri *M. tuberculosis* ini berusaha dihambat melalui pembentukan dinding di sekeliling bakteri itu oleh sel-sel paru. Mekanisme pembentukan dinding itu membuat jaringan di sekitarnya menjadi jaringan parut dan bakteri menjadi dorman. Bentuk-bentuk dorman inilah yang sebenarnya terlihat sebagai tuberkel pada pemeriksaan foto rontgen [16]. Pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang rendah, bakteri ini akan mengalami perkembangbiakan sehingga tuberkel bertambah banyak. Tuberkel yang banyak ini membentuk sebuah ruang di dalam paru-paru. Ruang inilah yang nantinya menjadi sumber produksi *sputum* (dahak). Seseorang yang telah memproduksi *sputum* dapat diperkirakan sedang mengalami pertumbuhan tuberkel berlebih dan positif terinfeksi *M tuberculosis* [4,16].

d. Respon Imun Terhadap Tuberkulosis

Tubuh manusia mempunyai sistem imun yang bertujuan melindungi tubuh dari serangan benda asing atau serangan bakteri. *M. tuberculosis* adalah mikroba intraseluler, artinya kuman ini hidupnya didalam sel tubuh. Pada sistem imun seluler yang berperan aktif adalah limfosit T atau sel T. Sel T yang reaktif terhadap *M. tuberculosis* menghasilkan IFN, TNF, IL2, IL-4, IL-5 dan IL-10 sama dengan sitokin yang dihasilkan oleh sel T. Selain itu supernatan dari Sel T yang dirangsang oleh *M. tuberculosis* akan meningkatkan agregasi makrofag dan selanjutnya berperan pada pembentukan granuloma. Imunitas seluler terdiri atas dua tipe reaksi yaitu fagositosis (oleh makrofag teraktivasi) dan sel terinfeksi (oleh limfosit T sitolitik). Kuman yang masuk ke alveoli ditelan oleh makrofag dan sering dihancurkan oleh makrofag alveola dan sebagian kuman akan tetap bertahan hidup di phagosome kemudian menuju plasma sel. Penyebab sebagian kuma tidak dapat difagosit karena *Mycobacterium* sp. dapat memproduksi protein penghambat lisosomal hingga memungkinkan mereka tetap hidup dalam makrofag [3,12].

Gambar 5 memperlihatkan adanya bakteri yang tetap hidup di dalam sitoplasma makrofag, sehingga sistem imun yang berperan adalah sistem imun seluler.



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Gambar 5. Kerjasama CD4⁺ dan CD8⁺ Untuk Membasmi Kuman Intraseluler

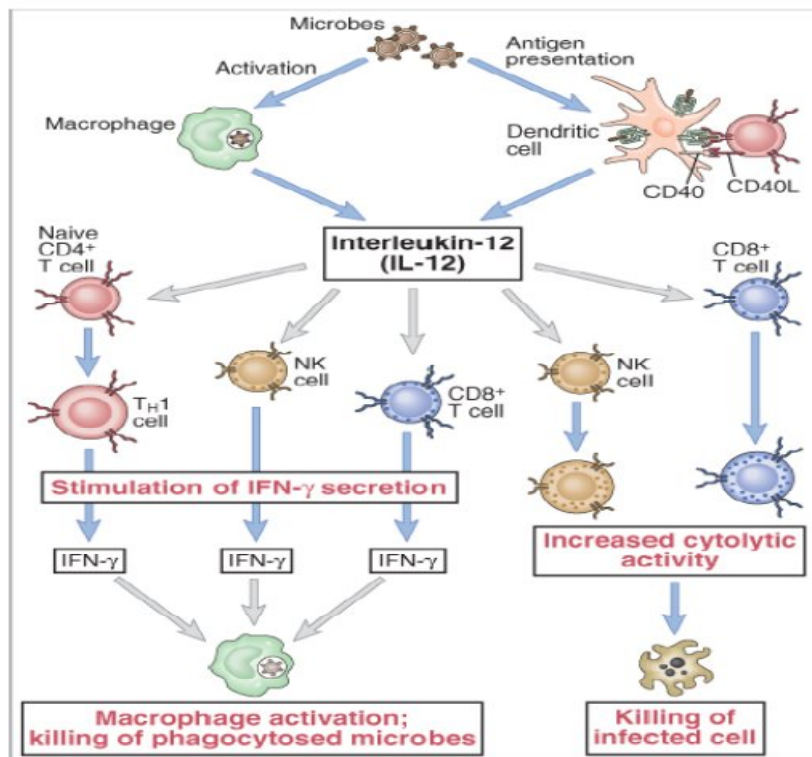
Secara imunologis, sel makrofag dibedakan menjadi makrofag normal dan makrofag teraktivasi. Makrofag normal berperan pada pembangkitan daya tahan imunologis nonspesifik, dilengkapi dengan kemampuan bakterisidal atau bakteristatik terbatas. Makrofag ini berperan pada daya tahan imunologis bawaan (*innate resistance*). Sedang makrofag teraktivasi mempunyai kemampuan bakterisidal atau bakteristatik sangat kuat yang merupakan hasil aktivasi sel T sebagai bagian dari respons imun spesifik (*acquired resistance*) [9,13]. Sel T adalah mediator utama pertahanan imun melawan *M.tuberculosis*

[15]. Secara imunofenotipik sel T terdiri dari limfosit T *helper*, disebut juga *clusters of differentiation 4* (CD4) karena mempunyai molekul CD4⁺ pada permukaannya, jumlahnya 65% dari limfosit T darah tepi. Sebagian kecil (35%) lainnya berupa limfosit T supresor atau sitotoksik, mempunyai molekul CD8⁺ pada permukaannya dan sering juga disebut CD8 [15]. Sel T *helper* (CD4) berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel T *helper* 1 (Th1) dan sel T *helper* 2 (Th2) [16,17]. Sel Th1 membuat dan membebaskan sitokin tipe 1 meliputi IL-2, IL-12, IFN- γ dan tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α). Sel Th2 membuat dan membebaskan sitokin tipe 2 antara lain IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, dan IL-10. Sitokin tipe 2 menghambat proliferasi sel Th1, sebaliknya sitokin tipe 1 menghambat produksi dan pembebasan sitokin tipe 2 [9,16,18]. Interaksi antara pejamu dan kuman dalam setiap lesi merupakan kelainan yang berdiri sendiri dan tidak dipengaruhi oleh lesi lainnya [12,19]. Senjata pejamu dalam interaksi tersebut adalah makrofag teraktivasi dan sel sitotoksik. Makrofag teraktivasi dapat membunuh atau menghambat kuman yang ditelannya. Sel sitotoksik dapat secara langsung maupun tidak langsung membunuh makrofag tidak teraktivasi yang berisi kuman *M.tb* yang sedang membelah secara aktif dalam sitoplasmanya [20]. Kematian makrofag tidak teraktivasi menghilangkan lingkungan intraseluler (tempat yang baik untuk tumbuhnya kuman TB),

Di alveolus makrofag merupakan komponen sel fagosit yang paling aktif memfagosit partikel atau mikroorganisme. kemampuan untuk menghancurkan mikroorganisme terjadi karena sel ini mempunyai sejumlah lisozim di dalam sitoplasma [19]. Lisozim ini mengandung enzim hidrolase maupun peroksidase yang merupakan enzim perusak. Selain itu makrofag juga mempunyai reseptor terhadap komplemen. Adanya reseptor-reseptor ini meningkatkan kemampuan sel makrofag untuk menghancurkan kuman *M tuberculosis* yang merupakan benda asing yang dilapisi oleh antibodi atau komplemen [16,19,20]. Selain bertindak sebagai sel fagosit, makrofag juga dapat mengeluarkan beberapa bahan yang berguna untuk menarik dan mengaktifkan neutrofil serta bekerja sama dengan limfosit dalam reaksi inflamasi [1,13]. Bahan-bahan tersebut antara lain adalah oksigen reaktif dan nitrogen oksida. Kedua gas ini akan menghambat pertumbuhan dan membunuh kuman. Makrofag juga menghasilkan IL-12 yang merupakan umpan balik positif dan makin memperkuat jalur tersebut. Meskipun IL-4 dan IL-10 bisa menghambat fungsi makrofag dan sel NK namun IFN- γ yang banyak terdapat dalam paru pasien TB mampu menekan fungsi sel Th2 [12]. Sistem imun seluler berperan utama dalam pertahanan terhadap bakteri intraseluler seperti *M. tuberculosis* [7,16].

Sel T lebih berperan pada proses inflamasi kronis, membunuh bakteri secara intrasel, dan juga merupakan *antigen-presenting cells* (APC) yang menangkap dan memproses antigen. Sel APC lainnya ialah *interdigitating dendritic cell* [7]. Saat tubuh terinfeksi kuman tuberkulosis, maka pertama-tama leukosit polimorfonukleus (PMN) akan berusaha mengatasi infeksi tersebut. Sel PMN dapat menelan kuman tapi tidak dapat menghancurkan selubung lemak dinding kuman tersebut, sehingga kuman dapat terbawa ke jaringan yang lebih dalam dan mendapat perlindungan dari serangan antibodi yang bekerja ekstraseluler [11,12]. Hal ini tidak berlangsung lama karena sel PMN akan segera mengalami lisis [17,18]. Selanjutnya kuman tersebut difagositosis oleh makrofag. Sel makrofag aktif mengalami perubahan metabolisme. Metabolisme oksidatif meningkat sehingga mampu memproduksi zat yang dapat membunuh kuman, zat yang terpenting adalah hidrogen peroksida (H₂O₂). *M. tuberculosis* mempunyai dinding sel lipid tebal yang melindunginya terhadap pengaruh luar yang merusak dan juga mengaktifkan sistem imunitas [14,20]. *M. tuberculosis* yang jumlahnya banyak dalam tubuh menyebabkan pelepasan komponen toksik kuman ke dalam jaringan. Induksi hipersensitif seluler yang kuat dan respon yang meningkat terhadap antigen bakteri yang menimbulkan kerusakan jaringan, sehingga terjadi penyebaran kuman lebih lanjut, akhirnya populasi sel supresor yang jumlahnya banyak akan muncul menimbulkan anergik dan prognosis jelek. Perjalanan dan interaksi imunologis dimulai ketika makrofag bertemu dengan kuman TB, memprosesnya lalu menyajikan antigen kepada limfosit. Dalam

keadaan normal, infeksi TB merangsang limfosit T untuk mengaktifkan makrofag sehingga dapat lebih efektif membunuh kuman, dimana makrofag yang telah aktif tersebut melepaskan interleukin-1 untuk merangsang limfosit T sehingga limfosit T kemudian melepaskan interleukin-2 yang selanjutnya merangsang limfosit T lain untuk memperbanyak diri, matang dan memberi respon yang lebih baik terhadap antigen. Sel T yang reaktif terhadap *M. tuberculosis* akan menghasilkan IFN, TNF, IL-2, IL-4, IL-5 dan IL-10 sama dengan sitokin yang dihasilkan oleh sel T. Selain itu supernatan dari sel T yang dirangsang oleh *M. tuberculosis* akan meningkatkan agregasi makrofag dan selanjutnya berperan pada pembentukan granuloma. Makrofag yang teraktivasi menunjukkan peningkatan fungsi fagosit, namun kemampuan untuk membunuh kuman TB baru timbul bila makrofag dirangsang lebih lanjut dengan limfokin. Limfokin adalah sitokin yang diproduksi oleh Sel limfosit Th1. Salah satu limfokin yang berperan ialah IFN- γ . [1,3,22]. Interferon merupakan sekelompok sitokin yang berfungsi sebagai kurir (pembawa berita) antar sel. Interferon gama mempunyai reseptor berbeda dan secara fungsional berbeda dengan IFN α dan β selanjutnya disebut IFN tipe II [23]. Meskipun banyak sitokin yang terlibat pada respons terhadap TB, IFN- γ memainkan peran kunci dalam meningkatkan efek limfosit T terhadap makrofag alveolar. Kuman *M.tb* yang bersifat intraseluler merangsang sel makrofag untuk menghasilkan IL-12 yang berperan dalam pembentukan sel Th1 baik secara langsung maupun tidak langsung sebagaimana terlihat pada **Gambar 6**.



Gambar 6. Peranan IL-12 dan IFN- γ dalam pembentukan sel Th1

Keterangan :

- | | | | |
|---------------|-------------------------|-----|---------------------------|
| IL | = Interleukin | APC | = Antigen Presenting cell |
| IFN- γ | = Interferon gama | Ag | = Antigen |
| NK | = Natural Killer (sel) | Th | = T helper |
| TNF | = Tumor Necrosis Factor | | |

Sumber: Subagyo dkk.(13)

Pada penderita Tuberkulosis terjadi depresi dari Th1 yang ditandai dengan rendahnya kadar interferon gama [10,11,22]. Kultur sel mononuklear dari darah tepi penderita Tuberkulosis paru didapatkan tingkat proliferasi sel mononuklear menurun, produksi IL-4 dan TGF- β meningkat, sebaliknya produksi interferon gama menurun [10,12]. Respons imun menuju ke respons Th2 Ini berarti pada penderita Tuberkulosis terjadi penekanan pada respon Th1 [8,10,11,13]. Dengan demikian diperlukan ajupan zat-zat tertentu yang dapat menjadi stimulan dalam meningkatkan reaksi sel T agar produksi IFN gama ditingkatkan untuk dapat mengaktifkan makrofag dalam melaksanakan tugas fagositnya. Untuk melawan kuman *M.tuberculosis*. Beberapa penelitian telah dibuktikan bahwa propolis dapat memicu terjadinya peningkatan imun tubuh, diantaranya: Moriyasu dari Jepang membuktikan bahwa ekstrak propolis dapat memacu aktifitas makrofag sehingga meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Wade (2005) menjelaskan bahwa propolis dapat merangsang sistem kekebalan tubuh secara langsung dan melepaskan unsur yang merespon imunitas seluler melalui mekanisme fagositosis [19]. Linawarti membuktikan bahwa Propolis dapat berperan sebagai imunostimulator dalam meningkatkan sekresi IL-12 bagi penderita tuberkulosis [12].

KESIMPULAN

1. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri tahan asam yang tidak dapat di golongkan kedalam gram positif maupun gram negatif, memiliki struktur Lipoarabinomannan pada dinding selnya dan berperan dalam interaksi antara inang dan patogen, menjadikan *Mycobacterium tuberculosis* dapat bertahan hidup di dalam makrofag.
2. Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Organisme ini bersifat intraseluler dan banyak menyerang organ paru. Respon imunitas seluler memegang peranan penting, sehingga memerlukan ko-ordinasi yang baik antara sel fagosit mononuklear dan sel limfosit T untuk mendapatkan perlindungan yang optimal.
3. Dalam keadaan normal, infeksi TB merangsang limfosit T untuk mengaktifkan makrofag sehingga dapat lebih efektif membunuh kuman, dimana Makrofag yang telah aktif tersebut melepaskan interleukin-1 untuk merangsang limfosit T sehingga limfosit T kemudian melepaskan interleukin-2 yang selanjutnya merangsang limfosit T lain untuk memperbanyak diri, matang dan memberi respon yang lebih baik terhadap antigen. Makrofag yang teraktivasi menunjukkan peningkatan fungsi fagosit, namun kemampuan untuk membunuh kuman TB baru timbul bila makrofag dirangsang lebih lanjut dengan limfokin.
4. IFN- γ (Interferon gamma) adalah senyawa yang diproduksi oleh sel T berperan penting dalam meningkatkan aktifitas makrofag alveolar, dalam membunuh kuman *M.tuberculosis* yang bersifat intraseluler.
5. Beberapa penelitian membuktikan bahwa Propolis dapat berperan sebagai imunostimulator dalam meningkatkan respons imun tubuh bagi penderita tuberkulosis seperti meningkatkan sekresi IL-12
6. Penelitian lain juga menunjukkan terjadi peningkatan jumlah leukosit pada tikus putih setelah diberi propolis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Abbas, A.K., Lichtman, A.H. & Pillai, S., 2010. *Selular and molecular immunology*, updated ed. 6 ed. Philadelphia. John E.Kennedy Blvd Ste 1800.
- [2] Al Firman, J.U., Radiati, L.E., Awwaly, Kh. L. & Kalsum, U., 2010. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Propolis Terhadap Sistem Kekebalan Seluler Pada Tikus Putih*

- (*Rattus Norvegicus*) Strain Wistar. <http://firmanjaya.files.wordpress.com/2008/08/my-journal-new.pdf>. Diakses tanggal 20 April 2010.
- [3] Anonim^a. 2010. *Apa itu propolis dan manfaat*. <http://www.trubusonline.co.id/mod.php?mod=publisher&op=viewarticle&cid=1&artid=2010>. Diakses tanggal 12 Mei 2010.
- [4] Anonim^b. 2009. *Penyakit Tuberculosis (TBC) Paru*. [file:///D:/Users/PENYAKIT%20TUBERCULOSA%20\(TBC\)%20PARU%20%C2%AB%20Trionugraha%E2%80%99s%20Blog.htm](file:///D:/Users/PENYAKIT%20TUBERCULOSA%20(TBC)%20PARU%20%C2%AB%20Trionugraha%E2%80%99s%20Blog.htm). Diakses tanggal 20 Mei 2010.
- [5] Baratawidjaja, K. G. 1998. *Imunologi Dasar*. FKUI. Jakarta.
- [6] Handayani S. 2002. *Respon Imunitas Seluler pada Infeksi Tuberkulosis Paru*. <file:///C:/Users/ToshibaM800/Desktop/Favorites/ResponImunitasSeluler.htm>. Diakses tanggal 16 April 2010.
- [7] I Gede, D.B.T. 2010. *Mycobacterium Tuberculosis Sebagai Penyebab Penyakit Tuberculosis*. May 21, 2010 at 4:41 pm.
- [8] Jaya, F, Radiati, L.E., Al Awwa, K.U. & Kalsum, U., *Pengaruh Pemberian Ekstrak Propolis Terhadap Sistem Kekebalan Seluler Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Strain Wistar*.
- [9] Jawetz, Melnick, & Adelbergs. *Medical Microbiology*. McGraw Hill.
- [10] Krell, R. 1996. Value-Added Products from Beekeeping; FAO Agricultural Services Bulletin 124. *Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome*. http://www.culturaapicola.com.ar/apuntes/libros/value_added_products.pdf. Diakses tanggal 08 Juni 2010.
- [11] Miller, E.A. & Ernst, J.D. 2009. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. *Journal of Clinical Investigation*, 119(5):1079.
- [12] Made, L., & Made, B. nd. *Pengaruh Propolis Terhadap Sekresi Interleukin-12 Pada Supernatan Kultur Magrofaag Dari Penderita Tuberkulosis Paru yang Diinfeksi *M.Tuberculosis**. http://ejournal.unud.ac.id/abstrak/dr%20linawati_1.pdf. Diakses tanggal 17 April 2012.
- [13] Manalu, M.S.M, & Biran, H.S.I. 2007. Infeksi Bakteri Pada Pejamu Immunocompromised Dexametason. *Jurnal Kedokteran dan Farmasi*, 20(1).
- [14] Munasir Z. 2007. *Gangguan Kekebalan Tubuh pada Anak*. <http://www.stimuno.com/index.php?mod=article&id=117>. Diakses tanggal 13 Mei 2010.
- [15] Ryan, J.L. 1997. *Bacterial Diseases*, dalam: Stites DP, Terr AI and Parsow TG. *Penyunting Medical Immunology*. 9th ed. London: Prentice Hall Inc. 1997.
- [16] Subagyo, A., Aditama, T.Y., Sutoyo, D.K. & Partakusuma, L.G. nd. *Pemeriksaan Interferon-Gamma Dalam Darah untuk Deteksi Infeksi Tuberkulosis* http://www.tbindonesia.or.id/pdf/Jurnal_TB_Vol_3_No_2_PPTI.pdf. Diakses tanggal 06 Mei 2012.
- [17] Tew, J.E. 2006. *Bee Culture*. <http://www2.oardc.ohio-state.edu/agnic/bee/> <http://beelab.osu.edu/Medina>, 134(6); 29, 3 pgs . Diakses tanggal 13 Mei 2010.
- [18] Trieu, L., Li Jie Hui, Hanna, D.B. & Tiffany, G. H. 2010. Tuberculosis Rates Among HIV-Infected Persons in New York City, 2001-2005. *American Journal of Public Health*. Washington, 100(6):1031.
- [19] Wade, C.R., 2005. *Can Bee Propolis The Immune System*. [www. then aturals hopper.com/buy-beesupplements/article.htm](http://www.thenaturalhopper.com/buy-beesupplements/article.htm). <http://proquest.umi.com/pqdweb?index=0&did=2045010851&SrchMode=1&sid=4&Fmt=3&VInst=PROD&VType=PQD&RQT=309&VName=PQD>. Diakses tanggal 12 April 2010.

- [20] World Health Organization. 2005. World Stop Tb Day Fact Sheet for the Media Infeksi TB dan Penyakit TBC http://www.wpro.who.int/media_centre/fact_sheets/fs_20050324+Stop+TB+Day.htm. Diakses tanggal 29 Mei 2010.
- [21] Jaggarajamma, K., Balambal, R., Muniyandi, Vasantha, M., Beena, Th., Nirupa, C., Sudha, G., Chandrasekaran, V. & Wares, F. 2009. *Perceptions of Tuberculosis Patients about Private Providers Before and After Implementation of Revised National Tuberculosis Control Programme*. (Received on 21-7- 2009. Accepted after revision on 25-8-2009).
- [22] Basuki P.S. nd. *Infeksi Bakteri Intraseluler Pada Anak*. Devisi Infeksi dan pediatric Tropik Bagian Ilmu kesehatan anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya. <http://www.pediatrik.com/pkb/20060220-fsh0g3-pkb.pdf>. Diakses tgl 19 mei 2012.