

## Penggunaan Imunomodulator Untuk Berbagai Infeksi Virus Pada Kulit

### *(Immunomodulators for a Variety of Viral infections of the Skin)*

I G A Kencana Wulan, Indropo Agusni

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Dalam dekade terakhir terjadi peningkatan prevalensi infeksi virus di seluruh dunia, sehingga meningkatkan upaya penemuan berbagai obat baru dan vaksin terhadap virus penyebab. **Tujuan:** Membahas pemberian imunomodulator, yaitu dari jenis imunostimulator berkaitan dengan penggunaannya pada infeksi virus. **Telaah kepustakaan:** Beberapa penyakit disebabkan oleh virus seperti varisela, herpes zoster, herpes simpleks, kondilomata akuminata, moluscum contagiosum, ataupun *Human immunodeficiency syndrome* (HIV). Imunomodulator yang dikenal sebagai *biological response modifier*, *imunoaugmentor* adalah berbagai macam bahan baik rekombinan, sintetik, ataupun sistem alamiah yang mengembalikan ketidakseimbangan imun yang dipakai pada imunoterapi. Imunoterapi merupakan suatu pendekatan pengobatan dengan cara merestorasi, meningkatkan, atau mensupresi respons imun. Pemberian imunomodulator pada infeksi virus memberikan hasil yang bervariasi. **Simpulan:** Pemberian rejimen imunomodulator pada infeksi virus merupakan pendekatan terapi yang atraktif, karena efek samping lebih ringan daripada efek samping obat lain, selain itu lebih jarang menimbulkan resistensi pada pengobatan penyakit akibat infeksi virus.

**Kata kunci:** infeksi virus, imunomodulator, respons imun.

#### ABSTRACT

**Background:** In the last decade there has been increasing prevalence of viral infections in the world, this led to increased efforts to find a variety of new drugs and vaccines against the virus that causes. **Purpose:** To discuss the provision relating to the use of immunomodulators in viral infections. **Review:** Some diseases caused by viruses such as varicella, herpes zoster, herpes simplex, condyloma acuminata, molluscum contagiosum and Human immunodeficiency syndrome (HIV). Immunomodulator also known as biological response modifier, a wide variety of materials imunoaugmentor is either recombinant, synthetic, or natural medicines that returns an imbalance of the immune system that is used in immunotherapy. Immunotherapy is a treatment approach by restoring, enhancing, or suppressing the immune response. Immunomodulator administration on viral infections gave varying results. **Conclusion:** Immunomodulatory regimens on viral infections is an attractive therapeutic approach, because the side effects are often lighter than the side effects of drugs that have been there, in addition to the more rarely cause resistance to treatment of diseases caused by viral infection.

**Key word:** viral infection, immunomodulator, immune response.

Alamat korespondensi: I G A Kencana Wulan, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo No.6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, email: unique.wully@gmail.com.

#### PENDAHULUAN

Dalam dekade terakhir terjadi peningkatan prevalensi infeksi virus di seluruh dunia, sehingga meningkatkan upaya untuk menemukan berbagai obat baru dan vaksin terhadap virus penyebab. Beberapa penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus antara lain infeksi virus herpes, infeksi *Human papilloma virus*

(HPV), infeksi *Human immunodeficiency virus* (HIV). Pada infeksi virus yang ditularkan melalui hubungan seksual, awalnya dapat bersifat asimtomatik atau dengan gejala sangat ringan.<sup>1</sup> Infeksi virus dapat diobati, namun secara etiologis tidak dapat disembuhkan, sehingga infeksi bersifat seumur hidup dan ada yang dapat menimbulkan kematian.<sup>2</sup> Semakin banyak mutasi

berbagai virus yang terjadi oleh karena pengobatan antiviral yang lama, maka akan terus terjadi kemungkinan adanya resistensi virus terhadap satu atau lebih obat antiviral.<sup>3</sup> Sehubungan dengan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengembangkan berbagai obat antiviral baru yang lebih efektif dengan efek toksik yang lebih ringan.<sup>3</sup>

Pemahaman mengenai respons imun tubuh dalam menghadapi infeksi maupun penyakit lain semakin berkembang, demikian pula penelitian mengenai komponen yang dapat memengaruhi respons imun tersebut. Adanya pengetahuan mengenai komunikasi atau interaksi sel memungkinkan kita untuk mengembangkan cara memanipulasi jalur komunikasi tersebut.<sup>4</sup>

Bahan yang dapat memodulasi sistem imun tubuh dikenal sebagai imunomodulator. Imunomodulator terdiri dari imunostimulator, imunorestorator, dan immunosupresor. Secara klinis imunomodulator digunakan pada pasien dengan gangguan imunitas, antara lain pada kasus keganasan, HIV/AIDS, malnutrisi, alergi, dan lain-lain.<sup>5,6</sup>

#### TELAAH KEPUSTAKAAN

Virus umumnya terdiri atas potongan DNA atau RNA yang diselubungi mantel dari protein atau lipoprotein. Respons imun terhadap protein virus melibatkan sel T dan sel B. Antigen virus yang menginduksi antibodi dapat menetralkan virus dan sel T sitotoksik yang spesifik merupakan imunitas paling efisien pada imunitas proteksi terhadap virus.<sup>7</sup>

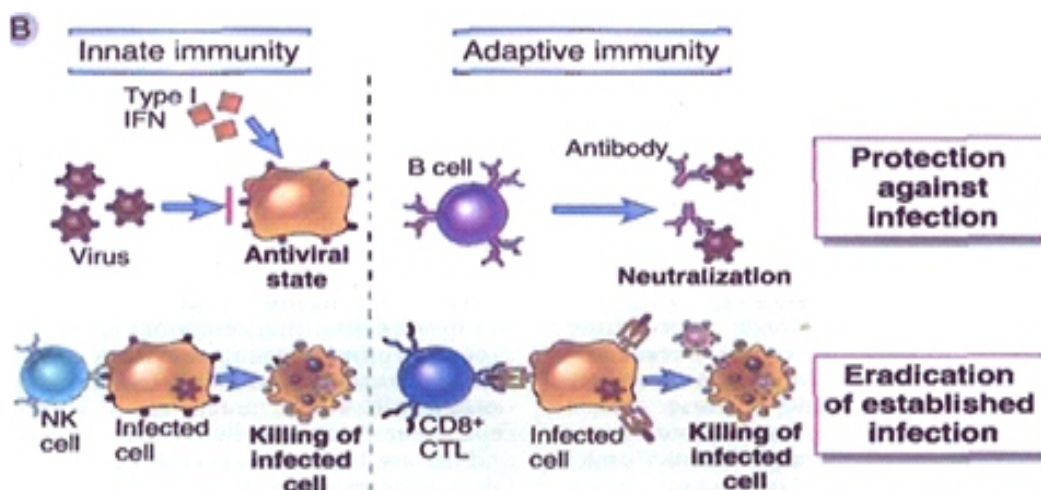
Virus merupakan obligat intraselular yang berkembang biak di dalam sel, sering menggunakan

mesin sintesis asam nukleat dan protein pejamu. Dengan reseptor permukaan sel, virus masuk ke dalam sel dan dapat menimbulkan kerusakan sel dan penyakit melalui berbagai mekanisme. Hal tersebut disebabkan oleh replikasi virus yang mengganggu sintesis protein dan fungsi sel normal serta efek sitopatik virus. Virus nonsitopatik dapat menimbulkan infeksi laten dan DNA virus menetap dalam sel pejamu dan memproduksi protein yang dapat atau tidak mengganggu fungsi sel.<sup>7,8</sup>

Mekanisme imunitas alamiah bersifat nonspesifik terhadap berbagai macam mikroorganisme termasuk virus. Prinsip mekanisme imunitas alamiah terhadap virus adalah mencegah infeksi. Efektor yang berperan adalah interferon (IFN) tipe I dan sel *natural killer* (NK) yang membunuh sel terinfeksi. Infeksi banyak virus disertai produksi RNA yang merangsang sel terinfeksi untuk sekresi IFN tipe I, mungkin melalui ikatan dengan *toll like receptor* (TLR). IFN tipe I mencegah replikasi virus dalam sel terinfeksi dan sel sekitarnya yang menginduksi lingkungan antiviral. Interferon- $\alpha$  dan interferon- $\beta$  mencegah replikasi virus dalam sel yang terinfeksi.<sup>7,8</sup>

Sel NK membunuh sel yang terinfeksi oleh berbagai jenis virus dan merupakan efektor imunitas penting terhadap infeksi virus dini, sebelum respons imun spesifik bekerja. Sel NK mengenal sel terinfeksi yang tidak mengekspresikan *major histocompatibility complex* (MHC)-I. Sel NK tidak memerlukan bantuan molekul MHC-I untuk membunuh virus.<sup>7,8</sup>

Imunomodulator yang dikenal pula sebagai *biological respons modifier*, *immunoaugmentor* adalah berbagai macam bahan baik rekombinan, sintetik, maupun alamiah yang merupakan obat-obatan yang



Gambar 1. Mekanisme imunitas alamiah dan adaptif pada infeksi virus.<sup>8</sup>

**Tabel 1.** Bahan imunostimulasi atau imunopotensiasi<sup>6</sup>

A. Biologis	B. Sintetik
1. Hormon timus	1. Levamisol
2. Limfokin	2. Isoprinosin
3. Interferon	3. Muramil dideptida (MDP)
4. Antibodi monoklonal	4. Biologic respon modifier (BRM)
5. Faktor transfer/ekstrak leukosit	5. Hidrosiklorokin
6. Sel LAK	6. Arginin
7. <i>Bacterial origin</i>	7. Antioksidan
8. <i>Fungal origin</i>	8. Bahan-bahan lain.

mengembalikan ketidakseimbangan sistem imun yang dipakai pada imunoterapi. Imunoterapi merupakan suatu pendekatan pengobatan dengan cara merestorasi, meningkatkan, atau mensupresi respons imun. Imunorestorasi dan imunostimulasi disebut imunopotensiasi atau *up regulation*, immunosupresi disebut *down regulation*. Obat yang merupakan imunopotensiasi adalah obat yang dapat digunakan pada infeksi virus. Imunostimulasi adalah cara memperbaiki fungsi sistem imun dengan menggunakan bahan yang merangsang sistem tersebut.<sup>5,6</sup>

Interferon (IFN) adalah suatu kelompok glikoprotein diproduksi oleh sebagian besar sel eukariotik sebagai respons terhadap induksi berbagai virus maupun agen bukan virus. Semua IFN mempunyai aktivitas antivirus dan memodulasi fungsi sel-sel lain. IFN tidak membuat virus nonaktif secara langsung, namun membuat sel resisten terhadap virus. IFN menunjukkan adanya aktivitas spesies. Tergantung dari sel yang membentuknya dan modus induksinya, sel manusia membentuk tiga jenis IFN yang mempunyai sifat antigenik berbeda, yaitu IFN- $\alpha$  yang diproduksi leukosit, IFN- $\beta$  yang diproduksi oleh fibroblas dan IFN- $\gamma$  yang diproduksi oleh sel limfosit yang diaktifkan.<sup>9</sup> Semua IFN mempunyai kemampuan antivirus, antiproliferatif, dan imunoregulator. Kemampuan antivirus terjadi oleh karena IFN menginduksi *2'-5' A synthetase*, *ribonuclease L*, dan *protein kinase P*. Kemampuan antiproliferatif IFN *2'-5' A synthetase*, menghambat berbagai faktor pertumbuhan, meningkatkan ekspresi gen dari *p53 tumor suppressor* menimbulkan *down regulation* dari onkogen c-myc, c-fos, c-ras tertentu. Kemampuan imunoregulator terjadi oleh karena IFN menginduksi antigen MHC kelas I dan II, meningkatkan jumlah sel NK dan menghambat produksi sitokin Th-2, seperti IL-4, IL-5, IL-6.<sup>1</sup> *Interferon* dapat diberikan pada pengobatan kondilomata akuminata dan sarkoma kaposi terkait AIDS karena IFN mempunyai kemampuan antivirus,

antiproliferatif dan imunoregulator. IFN dapat diberikan sebagai suntikan intraleksi, preparat topikal berupa krim dan injeksi intramuskuler (IM) atau subkutan (SK).<sup>9</sup> Data yang ada menunjukkan bahwa pengobatan kondilomata akuminata menggunakan IFN tidak lebih superior daripada modalitas terapi lainnya. IFN direkomendasikan hanya pada lesi yang jumlahnya sedikit dan ukuran lesi yang tidak besar. Berdasarkan harganya yang mahal, terapi yang harus dilakukan beberapa kali, rasa nyeri saat penyuntikan, maka IFN direkomendasikan hanya pada pasien yang telah gagal dengan modalitas terapi yang lebih sederhana dan murah. IFN menunjukkan hasil yang baik sebagai terapi ajuvan pada kondilomata akuminata yang rekalsitrasi termasuk papilomatosis respirasi yang rekuren.<sup>10</sup> Pemberian IFN secara intraleksi, dapat terjadi efek samping secara sistemik seperti rasa lelah, demam, mialgia, anoreksia, mual/muntah, sakit kepala. Efek samping tersebut dikenal sebagai *influenza like symptoms* yang paling sering terjadi. Efek samping dipengaruhi oleh besarnya dosis IFN yang diberikan dan menghilang bila pemberian obat dihentikan atau dosisnya diturunkan.<sup>9</sup>

Imiquimod merupakan imunomodulator topikal untuk pengobatan kondilomata akuminata yang dapat diaplikasikan oleh pasien sendiri. Imiquimod disetujui pemakaiannya oleh FDA pada tahun 1997, sedangkan di Indonesia sendiri belum dipasarkan.<sup>11</sup> Imiquimod mengaktifasi sistem imun melalui *toll like receptor* (TLR) 7 yang terlibat dalam pengenalan patogen dipermukaan sel. Sel yang diaktifasi oleh imiquimod melalui TLR7 mensekresi sitokin terutama interferon (IFN)- $\alpha$ , interleukin (IL)-6, *tumor necrosing factor* (TNF)- $\alpha$ . Selain itu imiquimod akan mengaktifasi sel Langerhans, yang kemudian bermigrasi ke kelenjar limfe untuk mengaktifasi sistem imun adaptif. Sel-sel lain yang diaktifkan oleh imiquimod adalah sel *natural killer* (NK), makrofag, dan limfosit B.<sup>11-13</sup> Imiquimod merupakan imunomodulator yang diberikan secara

topikal pada pengobatan kondilomata akuminata. Imiquimod diberikan dalam bentuk krim 5%. Krim diaplikasikan pada lesi, kemudian digosok sampai menghilang. Aplikasi dilakukan pada malam hari, seminggu tiga kali dan dicuci setelah 6-10 jam. Pengobatan dapat dilakukan selama 16 minggu. Perlu diperhatikan bahwa pemberian pada wanita hamil merupakan kontraindikasi, sedangkan pemberian pada lesi di daerah perianal, rektum, vagina dan serviks tidak dianjurkan.<sup>11-13</sup> Aplikasi imiquimod topikal dapat menimbulkan inflamasi nonspesifik. Hal itu dapat terjadi bila ada erosi kulit karena garukan atau erosi pada lesi di daerah lipatan. Dapat terjadi eritema, edema, indurasi, bula, erosi, ulserasi, krusta, perasaan nyeri, panas, atau perasaan tidak nyaman. Efek samping lainnya adalah sakit kepala, nyeri pinggang, nyeri otot, perasaan lelah, keluhan seperti flu, pembesaran kelenjar limfa, dan diare.<sup>11-13</sup>

Interleukin (IL) merupakan suatu sitokin yang disekresikan oleh makrofag dan sel NK pada respons imun alamiah, sedangkan pada respons imun adaptif disekresikan oleh limfosit T. Interleukin bereaksi terhadap leukosit dan merupakan mediator pada reaksi sistem imun dan inflamasi.<sup>6</sup> Beberapa jenis IL telah dapat disintesis dengan rekayasa genetik dan dapat diberikan pada penderita *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS).<sup>6</sup>

Imunoglobulin (Ig) diproduksi oleh sel plasma yang telah matang yang berasal dari sel B yang teraktivasi. Ig intravena (IgIV) dapat diberikan untuk mempertahankan kadar antibodi yang adekuat untuk mencegah infeksi.<sup>6</sup> IgIV mempunyai kemampuan imunoregulasi melalui molekul IgG yang menempel pada reseptor Fc. IgIV mencegah kerusakan yang diperantarai komplemen. IgIV dapat diberikan pada pasien infeksi HIV anak dengan dosis 100-400 mg/kg BB setiap 3 sampai 4 minggu. Efek samping penggunaan IgIV jarang terjadi dan bersifat sembuh sendiri. Gejala efek samping yang paling sering terjadi dalam satu jam pertama setelah infus dimulai adalah sakit kepala, menggigil, mialgi, nyeri bokong, mual, dan hipotensi, namun reaksi anafilaksis jarang terjadi.<sup>6</sup>

Faktor transfer (FT) atau ekstrak leukosit mempunyai fungsi sebagai imunostimulator.<sup>6</sup> Faktor transfer dapat diberikan pada kandidiasis mukokutan kronik dan koksidiomikosis, kedua penyakit tersebut sering merupakan infeksi oportunistik pada *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS).<sup>6</sup>

Inosipleks yang lebih dikenal dengan nama

isoprinosin (ISO) merupakan bahan sintesis yang mempunyai efek antivirus dan imunomodulator. Inosipleks berefek merestorasi imunitas yang diperantarai sel yang terganggu serta meningkatkan respons sistem imun humoral. Isoprinosin diduga pula membantu produksi interleukin (IL)-2 yang berperan pada diferensiasi limfosit, makrofag, dan peningkatan fungsi sel *natural killer* (NK). Sebagai imunostimulator, ISO dapat meningkatkan sitotoksitas sel NK serta aktivitas sel T dan monosit.<sup>6</sup> Isoprinosin dapat mengurangi intensitas gejala penyakit, memperpendek durasi infeksi, berkurangnya kejadian komplikasi, berkurangnya frekuensi, dan beratnya episode rekurensi. Dosis yang biasa diberikan adalah 50mg/kg BB/hari dan dapat dinaikkan sampai 1-4 gram/hari.<sup>6</sup> Pemakaian ISO selama dua tahun terus menerus tidak menimbulkan efek samping. Efek samping yang kadang-kadang dapat timbul adalah peningkatan asam urat plasma.<sup>6</sup>

Retinoid merupakan bahan yang bersifat alamiah maupun sintetik yang struktur kimiawinya berkaitan dengan vitamin A. Retinoid terikat pada reseptor tertentu dan menimbulkan perubahan pada proliferasi epidermal dan efek imunomodulator yang mempunyai persamaan dengan IFN.<sup>14</sup> Retinoid menunjukkan keberhasilan pada pengobatan dan pencegahan kanker invasif maupun prakanker serviks dan vulva yang berkaitan dengan infeksi HPV.<sup>14</sup>

Murabutide (MUR) adalah imunomodulator sintetik yang termasuk muramil dipeptida (MDP) dapat meregulasi fungsi sel dalam mempresentasikan antigen dan secara selektif mengaktifasi limfosit CD4, sehingga mampu mensupresi replikasi HIV.<sup>15</sup> Murabutid meningkatkan resistensi individu terhadap infeksi virus, meningkatkan potensi antiviral dan antitumor dari sitokin terapeutik. Terhadap HIV, MUR menghambat replikasi virus pada makrofag dan sel dendritik yang terinfeksi.<sup>15</sup> MUR bersifat aman, tidak menginduksi reaksi inflamasi dengan toleransi pemakai yang baik. Pemakaian secara luas masih diperlukan penelitian dengan pemberian MUR dalam jangka waktu yang lebih lama.<sup>15</sup>

## PEMBAHASAN

Pemberian rejimen imunomodulator pada infeksi virus merupakan pendekatan terapi yang atraktif, oleh karena efek samping lebih ringan dibandingkan efek samping obat yang telah ada, selain itu lebih jarang menimbulkan resistensi pada pengobatan penyakit



akibat infeksi virus.<sup>5</sup>

Beberapa imunomodulator yang telah digunakan antara lain interferon, imiquimod, isoprinosin, imunoglobulin, interleukin. Saat ini telah dikembangkan imunomodulator dari herbal. Penggunaan obat-obatan tradisional di Indonesia sudah dikenal sejak lama dan makin populer dengan makin berkembangnya obat tradisional. Meskipun masyarakat sebagai konsumen mengakui adanya dampak positif dari konsumsi obat tersebut, namun bukti ilmiah dari manfaatnya tetap diperlukan dan tidak dapat dilupakan kemungkinan adanya efek samping penggunaan obat-obat tersebut.<sup>5,16</sup>

Beberapa bahan herbal tersebut antara lain Maitake (*Grifola frondosa*) berasal dari Jepang dan merupakan jamur yang dapat dimakan. Di negeri asalnya, jamur ini sudah digunakan sejak ratusan tahun lalu sebagai makanan kelas satu dan diyakini memiliki khasiat dalam meningkatkan daya tahan tubuh.<sup>16,17</sup> Zat aktif dalam jamur maitake adalah 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 D memiliki kelebihan berupa berat molekul yang lebih besar dan adanya rantai cabang beta-1,6 glukan yang tidak dimiliki jamur lainnya. Rasio rantai cabang dan berat molekul beta-D-glukan adalah faktor penting dalam produksi sitokin oleh makrofag, sehingga semakin besar kemungkinan fraksi tersebut untuk mencapai dan mengaktifkan sel-sel imun dalam jumlah yang lebih besar.<sup>16,17</sup> Penelitian efek maitake pada pasien terinfeksi HIV telah dilakukan, fraksi maitake sulfat dinyatakan berperan dalam uji saring obat anti-HIV yang diadakan oleh *National Cancer Institute* (NCI). Penelitian tersebut memang memperlihatkan hasil positif yang dipantau dari hasil laboratoris dan klinis pasien. Data ini belum mampu mendukung manfaat Maitake sebagai imunostimulator pada pasien HIV karena tidak adanya kontrol yang digunakan, jumlah sampel yang kecil serta tidak dijelaskannya metode analisis statistik yang digunakan. Laporan klinis terdahulu menyatakan penggunaan ekstrak cair Maitake yang digunakan topikal, telah menjanjikan untuk dijadikan terapi pada sarkoma kaposi.<sup>24,25</sup> Selama berabad-abad, Maitake telah digunakan dalam masakan dan terapi herbal. Sejauh ini, studi yang dilakukan belum melaporkan adanya efek samping fraksi D Maitake dan masih dalam proses uji klinis.<sup>16,17</sup>

*Echinacea* merupakan salah satu dari *coneflowers*, yaitu sekelompok bunga liar yang berasal dari Amerika Utara. Tiga dari sembilan spesies yang ada telah dikembangkan menjadi tanaman obat dan dikomersialkan. Bahan aktif yang sebenarnya memiliki efek imunomodulasi pada *echinacea* belum diketahui karena komponen kimia yang terkandung dalam *echinacea* begitu banyak dengan komposisi yang berbeda di setiap bagian tanaman dan spesies. Asam kafeat, alkylamides, polisakarida dan glikoprotein diduga berperan sebagai bahan aktif yang dapat mempengaruhi sistem imun nonspesifik dengan cara meningkatkan produksi interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10 dan *tumor necrosing factor* (TNF)- $\alpha$  sehingga terjadi aktivasi sistem imun.<sup>18,19</sup> Studi fase 1 *Echinacea angustifolia* pada pasien HIV didapatkan hasil tidak ada toksisitas klinis maupun laboratorium yang diamati selama penelitian terdapat penurunan jumlah virus. Saat ini belum ada kesepakatan yang jelas tentang manfaat *echinacea* untuk kesehatan manusia. Jumlah studi yang telah dipublikasikan untuk menilai efektivitas penggunaannya pada manusia cukup banyak, namun hasil dari berbagai studi tersebut tidak seragam.<sup>18,19</sup> *Echinacea* relatif aman digunakan, dapat menyebabkan reaksi alergi. Pada penggunaan oral dapat muncul rasa tidak enak dan kehilangan rasa di lidah, dan pada penggunaan parenteral dapat muncul reaksi demam, kelemahan otot, menggigil.<sup>18,19</sup>

*Phyllanthus*, dikenal sebagai meniran, adalah tumbuhan liar dengan tinggi 30-40 cm, tumbuh di daerah tropis seperti Indonesia, India, Brazil, hutan Amazon, dan Texas.<sup>20,21</sup> Akar dan daun *Phyllanthus niruri* kaya senyawa flavonoid, antara lain filantin, hipofilantin, kuersetin, kuersitrin, isokuersitrin, astragalin, dan ruitn. Dari minyak bijinya telah diidentifikasi beberapa asam lemak, yaitu asam risinoleat, asam linoleat, dan asam linolenat. Dari sekian banyak zat yang terkandung dalam *Phyllanthus niruri*, belum diketahui mana yang memiliki efek antivirus.<sup>20-23</sup> Warouw tahun 2001 melaporkan sebuah studi deskriptif tanpa kontrol mengenai manfaat pemberian terapi tambahan *Phyllanthus niruri* pada herpes zoster. Dalam laporan tersebut dinyatakan bahwa ekstrak *Phyllanthus niruri* dapat mempercepat penyembuhan gejala klinis. Kurniati tahun 2002 melakukan penelitian pada kasus herpes zoster nonkomplikata untuk menilai efektifitas dan keamanan pemberian kombinasi ekstrak *Phyllanthus niruri*. Kelemahan dari penelitian ini adalah jumlah sampel yang sangat kecil.<sup>21,22</sup> Dari beberapa uji yang

dilakukan pada manusia, efek samping penggunaan *Phyllanthus 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.<sup>20-24</sup> Dengan kemajuan dalam bidang imunologi, diharapkan peranan imunomodulator serta imunoterapi pada umumnya dalam pengobatan infeksi virus akan menjadi lebih besar. Penelitian telah banyak dilakukan dan imunomodulator saat ini mempunyai prospek yang cukup baik secara tunggal maupun sebagai terapi tambahan dalam pengobatan infeksi virus.<sup>5</sup>

### KEPUSTAKAAN

- Garnett GP. The transmission dynamics of sexually transmitted infections. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al, editors. Sexually transmitted diseases. 4<sup>th</sup>ed. New York: McGraw-Hills Company; 2008. p. 27-39.
- Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman Penatalaksanaan Infeksi Menular Seksual. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2004.
- Cheng C, Xu H. Antiviral and immunomodulator properties of *Prunella vulgaris*. Asian J Trad Med 2008; 15(3): 491-6
- Tzianabos AO. Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 523-33.
- Masihi KN. Fighting infection using immunomodulatory agents. Exp Opin Biol Ther 2001; 1(4): 641-5.
- Kayser O, Masihi KN, Kiderlen FK. Review: natural products and synthetic compounds as immunomodulators. Expret Rev Anti-infect Ther 2003; 1(2): 319-35.
- Baratawidjaja KG, Rengganis I. Imunologi virus. Dalam: Imunologi Dasar. Edisi 8. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2009. h. 515-56.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pileri S. Cellular and molecular immunology. 7<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 353-7.
- Yang J, GuoPu Y, Ming Z, Jim Z, Hung N, Wen Q. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. BMC Infectious Diseases 2009; 9: 156.
- Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. AmFam Physician 2004; 70: 2335-42.
- Sauder DN. Imiquimod: mode of action. Brit J Derm 2003; 149 (66): 5-8.
- Van SM, Van BM, Ten Kate FJ. Treatment of vulval intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. New Eng J Med 2008; 358(14): 1465-73.
- Baker DA, Feris DG, Martens MG, Fife KH, Tyring SK, Edwards L, et al. Imiquimod 3.75% cream applied daily to treat anogenital warts: combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. Infect Dis Obstet Gynecol 2011; 2011: 1-11.
- Weiner SA, Meyskens FDI, Sarwit E. Response of papillomavirus-associated diseases retinoid (vitamin A derivatives). In: Howley PM, Broker TR, editors. Papillomavirus, molecular, clinical aspects. New York: Allan R Riss; 1995. p. 249-55.
- Amiel C, Tribonniere XDL, Vidal V. Clinical tolerance and immunologic effects after single or repeated administration of the synthetic immunomodulator murabutide in HIV-1 infected persons. JAIDS 2002; 30: 294-305.
- Inoue A, Kodama N, Nanba H. Effect of maitake (*Grifolla frondosa*) D-fraction on the control of the T lymph node Th-1/Th-2 proportion. Bio Pharm Bull 2002; 25: 536-40.
- Smith JE. Immunomodulatory activities of mushroom glucans and polysaccharide-protein complexes in animals and humans. In: Smith JE, Rowan NJ, Sullivan R, editors. Medicinal mushroom: their therapeutic properties and current medical usage with special emphasis on cancer treatments. 1<sup>st</sup> ed. United Kingdom: Cancer Research; 2002. p. 106-41.
- Barret B. Medicinal properties of echinacea. Phytomedicine 2003; 10: 66-86.
- Kumar KM, Ramaiah S. Pharmacological importance of echinacea purpurea. Int J Pharm Biol Sci 2011; 2: 304-14.
- 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 lesions (disertasi). Jakarta: Universitas Indonesia; 2001.
- Sarisetyaningtyas PV, Hadinegoro SR, Munasir Z. Randomized controlled trial of *Phyllanthus niruri* Linn extract. Paediatr Indones 2006; 46: 77-81.
- Sjahrurachman A, Sukmana N, Setiati S, Munasir Z, Rubiana H, Nelwan RHH. Penggunaan klinik ekstrak phyllanthus herbal sebagai adjuvan terapi pada berbagai penyakit. Dalam: Pemberian terapi

- imunomodulator herbal. Jakarta: Depkes RI 2001. h. 18-22
23. Kurniati SC. Pengobatan oral infeksi virus varicella-zoster dengan kombinasi ekstrak phyllanti herba dan terapi standar tunggal. *Dexa Media* 2002; 4: 109-17.
24. Munasir Z. Manfaat pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* sebagai imunostimulator pada penyakit infeksi anak. (Disitasi 1 Februari 2012). Tersedia dari: URL: <http://www.tnial.mil.id/cakrawala.php3>.