



FORUM GURU BESAR
INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG



Orasi Ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung



PERAN IMUNOMODULATOR DALAM KESEHATAN

Profesor Maria Immaculata Iwo

**Sekolah Farmasi
Institut Teknologi Bandung**

**Aula Barat ITB
7 Desember 2024**

Orasi Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

**PERAN IMUNOMODULATOR
DALAM KESEHATAN**

Orasi Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

PERAN IMUNOMODULATOR DALAM KESEHATAN

Prof. Maria Immaculata Iwo

7 Desember 2024
Aula Barat ITB



FORUM GURU BESAR
INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG

ITB  **PRESS**

Hak cipta © pada penulis dan dilindungi Undang-Undang

Hak penerbitan pada ITB Press

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh bagian dari buku ini tanpa izin dari penerbit

Orasi Ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung:

Peran Immunomodulator dalam Kesehatan

Penulis : Prof. Maria Immaculata Iwo

Reviewer : Prof. Irda Fidrianny

Editor Bahasa : Rina Lestari

Cetakan I : 2024

ISBN : 978-623-297-638-2

e-ISBN : 978-623-297-639-9 (PDF)



© Gedung STP ITB, Lantai 1,
Jl. Ganesa No. 15F Bandung 40132

+62 22 20469057

www.itbpress.id

office@itbpress.id

Anggota Ikapi No. 043/JBA/92

APPTI No. 005.062.1.10.2018

PRAKATA

Puji dan syukur ke hadirat Bapa Yang Maha Kuasa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, naskah orasi ilmiah ini dapat diselesaikan. Terima kasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada Majelis Guru Besar ITB yang telah memberikan kesempatan untuk merangkum pengalaman akademis dan menyampaikannya dalam forum yang sangat terhormat ini. Terimakasih juga disampaikan kepada pimpinan ITB, pimpinan *civitas academica* Sekolah Farmasi ITB dan Kelompok Keilmuan Farmakologi - Farmasi Klinik yang telah memberi peluang, bimbingan, dan dukungan selama saya bekerja sebagai staf pengajar di ITB. Terima kasih juga kepada teman-teman - staf pengajar dari Kelompok Keilmuan Biologi Farmasi, Kelompok Keilmuan Farmasetik, Kelompok Keilmuan Kimia Farmasi dan Kelompok Keilmuan Ilmu Keolahragaan yang telah bekerjasama dalam penelitian dan pengabdian kepada masyarakat. Terima kasih juga kepada alumni bimbingan tahap Sarjana, Magister, dan Doktor, yang selalu membantu dan menginspirasi dalam penelitian pengembangan bahan alam berkhasiat imunomodulator. Terima kasih juga kepada tenaga kependidikan khususnya di KK Farmakologi - Farmasi Klinik yang telah membantu merawat hewan-hewan yang digunakan dalam penelitian. Terimakasih juga kepada Meutia Faradilla, Anggit Lufiandati, Feivita Olivia Bernardo, dan Melati Silvyva Devi yang telah membantu dalam persiapan naskah ini. Terima kasih yang tulus juga kepada Prof. Dr. apt. Irda Fidrianny, M.Si. yang telah mereview naskah ini.

Naskah ini berjudul *Peran Imunomodulator dalam Kesehatan* yang merupakan bidang imunologi yang didalami. Indonesia memiliki banyak tumbuhan obat yang kaya akan senyawa bioaktif yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai imunomodulator. Dalam naskah ini diceritakan potensi imunomodulator sebagian besar tumbuhan yang telah dikaji oleh penulis dan kawan-kawan.

Naskah ini diawali dengan penjelasan terkait pentingnya sistem imun dalam memelihara kesehatan, komponen dan bagaimana komponen ini melawan infektor. Selanjutnya dijelaskan mengenai imunomodulator, peran dan pengembangannya, serta target penggunaan imunomodulator terkini.

Disadari, karena keterbatasan penulis, buku ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, segala saran dan kritik akan diterima dengan senang hati.

Bandung, 7 Desember 2024

Prof. Dr. apt. Maria Immaculata Iwo, M.Si.

SINOPSIS

Sistem imun yang lebih familiar dengan sistem kekebalan tubuh, saat ini menjadi pusat dari segala sistem di dalam tubuh dan masyarakat menyadari hal ini. Sistem ini mempunyai peran penting dalam menjaga homeostasis khususnya dalam menghindari sakit-penyakit. Sistem imun memiliki komponen yang terdiri atas organ limfoid, sel dan molekul. Organ limfoid terdiri atas organ sentral yang meliputi sumsum tulang – tempat produksi sel-sel sistem imun dan kelenjar timus yang berfungsi mematangkan limfosit T; dan organ perifer seperti tonsil, nodus limfe, limpa, dan apendiks, tersedia sebagai media untuk interaksi sel-sel sistem imun dengan patogen. Seperti halnya penjaga lingkungan kita, sel sistem imun ada yang berperan sebagai polisi, yaitu sel NK yang selalu mengawasi adanya patogen yang masuk ke dalam tubuh, dan seperti tentara, yaitu sel T yang selalu membidik terlebih dahulu agar tidak keliru dalam menembak patogen, selain sebagai sel-sel pemakan patogen. Antibodi, komplemen sistem, dan sitokin adalah senyawa-senyawa yang memungkinkan sistem alami dan dapatkan bekerja sama dalam mengeliminasi patogen. Turunnya fungsi sistem imun (imunodefisiensi) atau overreaktif sistem imun yang mengarah pada gangguan autoimun, mengganggu homeostasis dan membutuhkan terapi modulasi sistem imun. Senyawa yang dapat memodulasi sistem imun dikenal dengan imunomodulator. Idealnya suatu imunomodulator adalah dapat mengembalikan respons imun ke tingkat normal. Target potensial untuk memodulasi sistem imun sama banyaknya dengan komponen sistem imun, sehingga dapat menciptakan berbagai kemungkinan intervensi. Banyak obat yang awalnya digunakan untuk mengatasi penyakit organ dan sistem, saat ini ditemukan dapat memodulasi sistem imun sehingga akhir digunakan untuk memodulasi sistem imun, seperti thalidomid, simetidin, metformin, levamisol, dll.

Dalam beberapa tahun terakhir ini, telah terjadi perkembangan luar biasa dalam teknik bioteknologi, farmakologi, dan medis yang dapat diterapkan dalam modulasi fungsional komponen sistem kekebalan tubuh dan mengubah pola pengobatan konvensional ke pengobatan yang lebih presisi. Imunomodulator hendaknya memiliki sifat dapat mengembalikan homeostasis, spesifitas, plastisitas, dan efek yang kontekstual. Modulasi

sistem imun yang menjadi target saat ini di antaranya: modulasi sitokin, *Immune checkpoint blockade*, *Immunomodulatory small molecules*, vaksin dan adjuvant, terapi berbasis sel,

Imunomodulator berguna untuk mengatasi penyakit infeksi, penyakit inflamasi, penyakit tumor, penyakit autoimun, dan untuk mencegah dan mengatasi reaksi penolakan cangkok organ. Selain diperoleh dengan cara sintesis atau rekayasa genetik, imunomodulator dapat bersumber dari tumbuhan atau mikroba. Senyawa berbobot molekul kecil dan tinggi, keduanya dapat berkhasiat imunomodulator.

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	V
SINOPSIS	VII
DAFTAR ISI.....	IX
DAFTAR GAMBAR.....	XI
DAFTAR TABEL.....	XIII
1. PENDAHULUAN.....	1
2. SISTEM KEKEBALAN TUBUH.....	5
2.1 Respons Imun Bawaan/Alami	6
3. IMUNITAS ADAPTIF	11
3.1. Imunitas yang Diperantarai Sel	11
3.2. Respons Humoral	12
4. RESPONS INFLAMASI.....	17
5. PENDEKATAN FARMAKOLOGI KLASIK UNTUK IMUNOMODULASI	19
5.1. Kortikosteroid.....	19
5.2. Obat Antiinflamasi Nonsteroid.....	20
5.3. Antagonis Histamin.....	21
5.4. Penghambat Sinyal Seluler	22
6. SENYAWA BIOLOGIS	25
6.1. Antibodi Monoklonal.....	26
6.2. Interferon.....	27
7. SIFAT IMUNOMODULATOR DARI TERAPI SEL INDUK MESENKIM	29
8. IMUNOMODULATOR.....	33
9. IMUNOMODULATOR DARI TUMBUHAN	51
9.1. Penelitian Terkait Imunomodulator dari Tumbuhan	58
9.2. Pengembangan Bentuk Sediaan untuk Meningkatkan Imunogenisitas	61
10. PENELITIAN TERKAIT IMUNOLOGI.....	71
11. RENCANA KERJA SELANJUTNYA	75
12. PENUTUP.....	77
UCAPAN TERIMA KASIH	79
DAFTAR PUSTAKA	85

CURRICULUM VITAE..... 87

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Fungsi sistem imun	5
Gambar 2.2	Divisi sistem imun	6
Gambar 2.3	Komponen sistem imun alami	7
Gambar 2.4	Interaksi PAMP-PRR	8
Gambar 3.1	Aktivasi sel T (sumber: Osii dkk., 2020).....	12
Gambar 3.2	Aktivasi sel B	13
Gambar 3.3	Langkah-langkah diferensiasi dan pematangan sel B (sumber biorender.com)	13
Gambar 3.4	Ilustrasi mekanisme kerja antibodi (sumber: Zimmerli, 2005)	14
Gambar 3.5	Kinetika produksi antibodi	15
Gambar 3.6	Mekanisme ADCC (Sumber: Subash-babu dkk., 2013).....	16
Gambar 4.1	Perbedaan jaringan normal dan jaringan yang mengalami peradangan.....	17
Gambar 5.1.	Penggolongan imunomodulator (sumber: accesspharmacy.com)	19
Gambar 8.1	Klasifikasi imunomodulator dan cara kerja (Sumber: Behl dkk., 2021)	35
Gambar 8.2	Tempat imunomodulasi	35
Gambar 9.1	Distribusi tumbuhan yang memiliki aktivitas imunomodulator.....	57
Gambar 9.2	Imunomodulasi yang terjadi pada respon imun alami dan dapatkan.....	57

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Karakteristik inhibitor sinyal seluler	22
Tabel 7.1	Produk MSC yang telah disetujui global (Globally approved MSC products).....	32
Tabel 9.1	Obat immunosupresan, senyawa immunosupresan dari tumbuhan dan bakteri	51
Tabel 9.2	Fitokimia Immunomodulator	52

1. PENDAHULUAN

Bidang yang ditekuni sepanjang perjalanan karir sebagai dosen di Kelompok Keilmuan Farmakologi - Farmasi Klinik Sekolah Farmasi ITB sampai saat ini yang paling utama adalah Imunologi. Di samping itu juga dikembangkan mata kuliah baru di Sekolah Farmasi yaitu terkait nutrisi: Terapi Nutrisi Medikal untuk tingkat Sarjana dan Nutrisi Klinis untuk tingkat Magister. Oleh karena itu, dalam buku ini akan banyak diceritakan tentang imunologi dengan salah satu topik yang sedang condong dibincangkan adalah imunomodulator dan nutrisi yang sehat dan seimbang agar selalu energik.

Sekarang, masyarakat mulai menyadari pentingnya sistem imun (sistem kekebalan) dalam memelihara kesehatan. Sistem kekebalan tubuh memiliki peran yang sangat berharga dalam mencegah infeksi patogen dan untuk pemeliharaan homeostasis. Respons imun yang memadai terhadap bahaya infeksi dibutuhkan untuk memelihara keseimbangan tubuh. Respons imun yang semakin kuat dan tidak terkendali dapat menimbulkan implikasi yang parah serta terkait erat dengan perkembangan berbagai penyakit. Beberapa penyakit di antaranya muncul akibat peradangan kronis, sementara yang lain disebabkan oleh penumpukan imun kompleks pada sel atau organ tertentu, yang mengarah pada penyakit autoimun. Peradangan kronis sangat mengganggu dan berakibat pada penurunan kondisi pasien seperti terlihat pada penderita autoimun. Peradangan kronis, ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi, seperti terlihat pada patogenesis banyak penyakit termasuk asma, artritis reumatoid, hepatitis, penyakit jantung, dan bahkan beberapa gangguan sistem saraf pusat (SSP) yang paling umum seperti penyakit Alzheimer, epilepsi, depresi, dan skizofrenia. Sebaliknya, respons imun yang menurun juga mengakibatkan tubuh mudah mengalami penyakit terutama penyakit infeksi dan atau penyakit tumor.

Saat ini sudah tersedia zat yang dapat mengembalikan sistem imun ke keadaan normal. Zat ini dikenal dengan imunomodulator. Imunomodulator adalah zat yang dapat memodulasi atau mengatur sistem kekebalan tubuh. Imunomodulator dapat meningkatkan (imunostimulasi) atau menekan aktivitas sistem kekebalan (imunosupresi). Zat ini berperan penting dalam mempertahankan keseimbangan antara respons imun yang cukup dan penghindaran reaksi berlebihan. Imunomodulator dapat memengaruhi berbagai sel imun, termasuk limfosit, makrofag, dan sel dendritik.

Imunomodulator bekerja melalui berbagai mekanisme, termasuk pengaturan sitokin, aktivasi sel imun, atau penghambatan proses inflamasi. Imunomodulator dapat diperoleh dari tumbuhan, hewan, mikroba atau sintesis.

Imunomodulator memainkan peran penting dalam praktik medis modern. Imunomodulator berfungsi ganda, yaitu dapat menstimulasi atau menekan untuk mengatur dan mengendalikan respons imun. Zat-zat ini, termasuk imunostimulan dan immunosupresan, memodulasi sistem kekebalan dengan mengirimkan sitokin dan menstimulasi sel-sel kekebalan. Immunosupresan sangat penting dalam transplantasi organ, karena obat ini mengurangi aktivasi sistem kekebalan untuk mencegah reaksi penolakan organ. Obat ini juga penting dalam menangani gangguan autoimun dengan penekanan pada mekanisme kontrol aktivitas kekebalan tubuh untuk menghindari kerusakan jaringan. Sebaliknya, imunostimulan meningkatkan kekebalan bawaan tubuh, mencegah infeksi, dan meningkatkan daya tahan terhadap berbagai penyakit infeksi. Agen-agen ini memperkuat pertahanan alami tubuh, menjadikannya sangat diperlukan dalam pengendalian infeksi dan imunoproliferasi. Mekanisme imunomodulator sangat kompleks, melibatkan interaksi dengan molekul kunci seperti sitokin dan jalur sinyal untuk menghasilkan respons imun, mengurangi peradangan, dan mengatur fungsi sel imun. *Mesenchyme stem cell* (MSC) telah muncul sebagai imunomodulator yang menjanjikan karena kemampuannya menekan reaksi imun, mengatur respons inflamasi, menginduksi toleransi imun, dan membantu regenerasi jaringan. Sifat unik MSC menggarisbawahi potensinya dalam mengobati gangguan terkait kekebalan tubuh, mendukung transplantasi organ, dan mendorong perbaikan jaringan.

Secara klinis, imunomodulator berperan penting dalam menangani penyakit autoimun, meningkatkan imunoterapi kanker, memerangi penyakit menular, dan mencegah penolakan organ pada penerima transplantasi. Terapi inovatif seperti *checkpoint inhibitor*, terapi sel CAR-T, dan vaksin kanker telah merevolusi onkologi dengan memanfaatkan kemampuan sistem kekebalan. Imunomodulator, dampaknya tampak berpotensi untuk dikembangkan sebagai terapi di masa depan.

Imunomodulator yang dapat menstimulasi respons imun di antaranya interferon (sitokin), vaksin, ekstrak tumbuhan (misalnya, ginseng, echinacea,

meniran, bawang putih), jamur shiitake; sementara yang bersifat menekan sistem imun contohnya adalah kortikosteroid, azathioprin, ekstrak tumbuhan seperti sereh dapur, greges otot.

Banyak penelitian saat ini difokuskan pada pengembangan imunomodulator baru, terutama dalam konteks penyakit autoimun, kanker, dan infeksi. Secara klinis, imunomodulator sudah digunakan dalam terapi penyakit seperti kanker, HIV/AIDS, dan penyakit autoimun, serta dalam vaksinasi. Seperti halnya pengembangan obat pada umumnya, pengembangan imunomodulator juga harus melalui tahap-tahap pengembangan obat, yaitu penentuan khasiat imunomodulator, penetapan keamanan melalui uji praklinis, dilanjutkan dengan tahap uji klinis untuk menilai efektivitas dan keamanan. Dengan pemahaman ini, imunomodulator menjadi elemen penting dalam pengobatan modern, membantu mengatasi berbagai kondisi dengan memodulasi respons imun tubuh.

Sebagaimana halnya obat untuk penyakit sistem dan organ, imunomodulator juga tidak terlepas dari efek samping dan toksisitas. Namun, sejauh ini imunomodulasi sudah berhasil diterapkan di klinik.

Untuk memperoleh kekebalan tubuh yang ideal, diperlukan nutrisi yang sehat dan seimbang. Nutrisi diperlukan terutama untuk pembentukan elemen darah yang dalam kaitan dengan sistem imun adalah sel darah putih yang dibentuk di sumsum tulang. Sel darah merah, meskipun tidak termasuk sel sistem imun, namun perannya juga tidak kalah penting, yaitu untuk mentransfer oksigen untuk kehidupan sel-sel di jaringan. Demikian pula trombosit, meskipun tidak terlibat langsung dalam melawan infektor, namun memiliki peran penting dalam mencegah kehilangan darah berlebih. Elemen-elemen darah ini pembentukannya memerlukan nutrisi yang sehat.

Menurut World Health Organization (WHO) nutrisi didefinisikan sebagai kandungan zat gizi yang seseorang peroleh dari sumber makanan dan minuman yang berguna untuk kesehatan dan pembangunan sel tubuh. Asupan gizi harus seimbang untuk hidup yang sehat. Gizi seimbang mengandung makna: makanan yang kita makan harus memenuhi semua komponen gizi yang dibutuhkan tubuh dalam jumlah yang sesuai dengan kebutuhan. Kelebihan dan kekurangan gizi berdampak pada timbulnya berbagai penyakit dan masalah kesehatan. Nutrisi yang dibutuhkan tubuh meliputi: 1) Karbohidrat-sumber energi, yang jika diibaratkan sebuah mobil

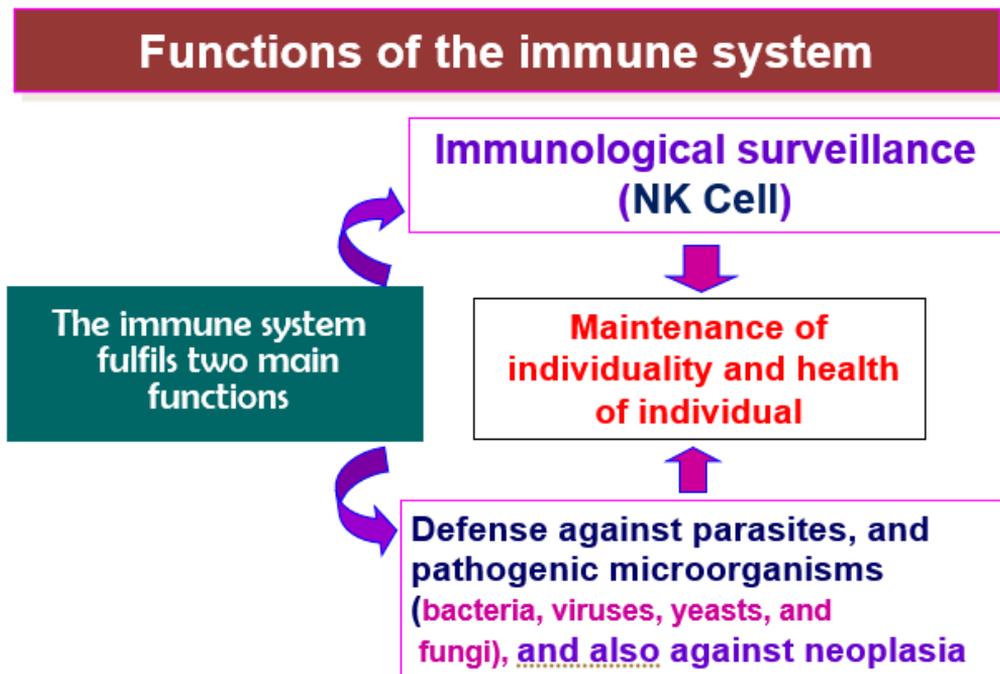
yang membutuhkan bahan bakar berupa bensin, maka bensin dari tubuh seorang manusia adalah karbohidrat; 2) Protein yang berperan penting dalam pertumbuhan; 3) Lemak, yang merupakan nutrisi penting dalam pembentukan hormon; 4) Vitamin yang penting dalam metabolisme, 5) Mineral yang penting untuk pertumbuhan tulang dan aktivitas sistem saraf dan otot, serta yang tidak kalah penting adalah air yang sangat vital bagi tubuh yang antara lain berfungsi sebagai pelarut, transpor nutrisi, dan pengatur suhu tubuh.

Nutrisi tidak sekedar apa yang kita makan, tetapi merupakan ilmu yang meliputi interaksi antara organisme hidup dengan makanan. Interaksi ini meliputi proses fisiologi: memakan, mencerna, penyerapan, transpor, hingga penggunaan makanan tersebut. Dengan demikian, nutrisi meliputi aksi-aksi biologi dan interaksi makanan dengan tubuh serta konsekuensinya untuk kesehatan dan penyakit. Nutrisi juga meliputi faktor-faktor: fisiologis, sosial, kultural, ekonomi, dan teknologi yang memengaruhi makanan yang kita makan.

Berbicara tentang asupan nutrisi untuk kesehatan, bukan hanya kandungan gizi yang penting tetapi juga aspek “nutrisi yang sehat”. Nutrisi yang sehat dapat diperoleh dengan memperhatikan beberapa faktor, di antaranya cara mengolah bahan makanan, waktu mengonsumsi makanan, adanya interaksi nutrisi, serta toksisitas makanan. Oleh karena itu prinsip hidup sehat adalah nutrisi atau gizi yang sehat dan seimbang. Nutrisi atau gizi seimbang merupakan susunan pangan sehari-hari yang mengandung zat gizi dalam jenis dan jumlah yang sesuai dengan kebutuhan tubuh, dengan memperhatikan prinsip keanekaragaman pangan, aktivitas fisik, perilaku hidup bersih dan mempertahankan berat badan normal secara teratur. Gizi seimbang, yaitu apabila asupan makanan cukup secara kuantitas, kualitas, dan mengandung berbagai zat gizi yang dibutuhkan tubuh.

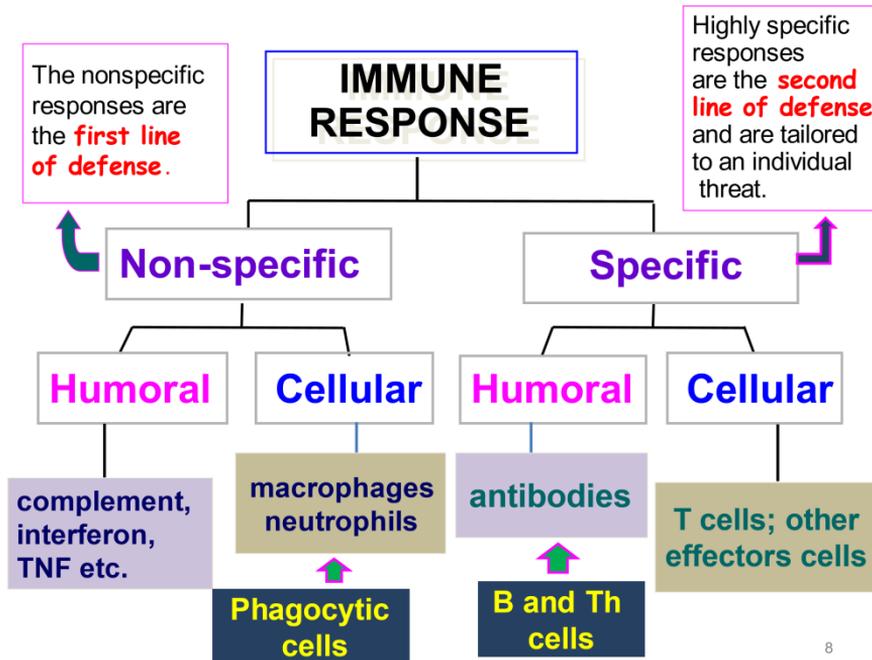
2. SISTEM KEKEBALAN TUBUH

Sistem kekebalan (imun) tubuh adalah sistem multiskala yang melibatkan gen, molekul, sel, dan organ, yang terorganisir dalam kerangka interaksi sinergis yang kompleks untuk memerangi berbagai jenis ancaman terhadap organisme. Ada dua fungsi utama sistem imun, yaitu mengawasi sistem dari bahan berbahaya termasuk infektor dan benda asing dan fungsi kedua adalah pertahanan tubuh terhadap infektor. Fungsi sistem imun dapat digambarkan sebagai berikut.



Gambar 2.1 Fungsi sistem imun

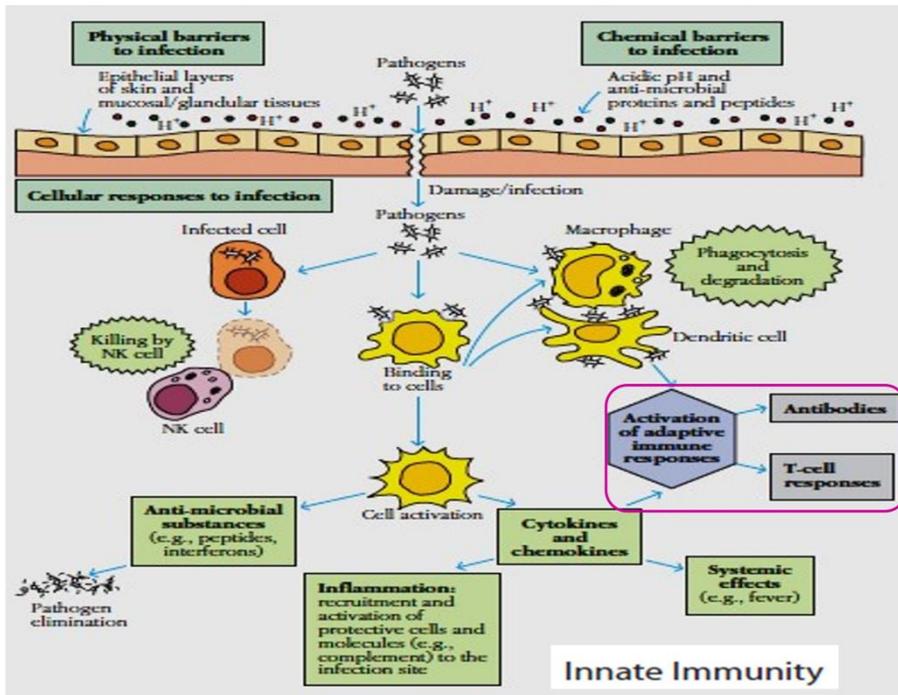
Ada dua divisi sistem kekebalan tubuh, yaitu sistem imun bawaan atau alami dan sistem imun daptan atau adaptif. Akan tetapi dalam merespons terhadap suatu patogen, kedua divisi sistem imun ini saling bekerja sama. Masing-masing divisi sistem imun ini diperantarai oleh respons imun humoral dan selular. Secara sederhana, ciri umum kedua divisi sistem imun ini digambarkan sebagai berikut.



Gambar 2.2 Divisi sistem imun

2.1 Respons Imun Bawaan/Alami

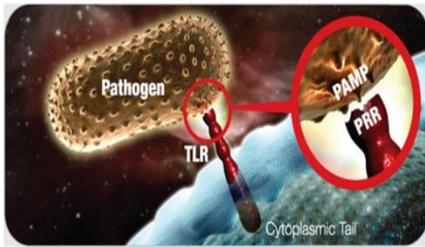
Imunitas bawaan adalah lini pertahanan pertama melawan patogen. Respons imun ini dikenal juga dengan respons nonspesifik. Respons ini dikatakan tidak selektif dan tidak menghasilkan memori imun; namun, reaksinya cepat. Kekebalan alami ini dimiliki sejak lahir dan merupakan respons awal tubuh untuk mengeliminasi mikroba dan mencegah infeksi. Imunitas bawaan ini diperantarai oleh barier anatomi (kulit), dan fagosit, yang merupakan sekelompok sel myeloid, terdiri atas neutrofil, sel dendritik, monosit, dan makrofag jaringan. Respons imun bawaan juga melibatkan sistem komplemen, sel pembunuh alami (NK), dan sel imun yang ada di jaringan seperti sel Kuppfer di hati, mesangial di ginjal, osteoklast di tulang. Komponen sistem imun alami dapat dilihat pada ilustrasi berikut.



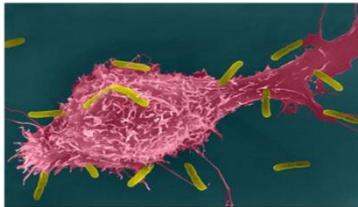
Gambar 2.3 Komponen sistem imun alami

(sumber: <https://microbiologynotes.org/innate-immunity-description-functions-and-facts/>)

Jika tubuh terpapar patogen, akan terjadi interaksi molekul unik pada patogen dengan reseptornya pada sel-imun. Molekul unik pada patogen dikenal dengan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan reseptor pada sel inang dikenal dengan *pattern recognition receptors* (PRRs). Sel yang rusak juga dapat menghasilkan molekul yang unik dan dikenal dengan *damage/danger-associated molecular patterns* (DAMPs). Meskipun imunitas bawaan ini dikatakan mempunyai ciri antigen nonspesifik, namun adanya interaksi antar-PAMPs dan PRR merupakan ciri utama imunitas bawaan. PRR dapat berupa *Toll-like Receptor* (TLR). PAMPs tidak hanya merupakan bagian dari patogen tetapi faktor-faktor terlarut dalam tubuh juga bisa berlaku sebagai PAMPs, misalnya faktor-faktor yang dihasilkan ketika stres, injuri, dan lain-lain. Demikian pula dengan PRR, tidak selalu menunjukkan reseptor pada permukaan sel imun, tetapi juga dapat berupa senyawa-senyawa terlarut seperti komponen komplemen. Interaksi PAMPs dan PRR dapat dilihat pada ilustrasi berikut.



TLRs are **transmembrane proteins** expressed by cells of the innate immune system, which **recognize** invading microbes and **activate signaling pathways** that launch immune and inflammatory responses **to destroy the invaders.**



PAMPs - PRR



- Macrophage Attacking *E. coli* (SEM x 8,800).

28

Gambar 2.4 Interaksi PAMP-PRR

Ketika terjadi interaksi PAMPs dan PRR, selanjutnya patogen diinternalisasi oleh fagosit dan dicerna menjadi komponen protein, yang kemudian dipaparkan ke sel-sel sistem imun adaptif melalui mayor histokompatibilitas kompleks II (MHC II) pada permukaan fagosit. Secara bersamaan, untuk melipatgandakan respons imun, pada saat PRR teraktivasi, faktor nuklir kappa-peningkat rantai ringan sel B teraktivasi (NF- κ B) diaktifkan dan memulai transkripsi pro IL-1 β dan pro IL-18 dan inflammasom yang tidak aktif seperti inflammasome NLRP3. Protein multimerik ini terlibat dalam aktivasi enzim caspase-1, yang selanjutnya mengubah sitokin proinflamasi menjadi bentuk aktifnya. Selain aktivasi sitokin proinflamasi, caspase-1 juga bertanggung jawab untuk memecah protein pro-gasdermin D. Produk pembelahan ini terlibat dalam kematian sel tertentu—piroptosis.

Imunitas bawaan humoral diperantarai oleh sistem komplemen dan sitokin. Imunitas bawaan seluler juga terdiri atas sel NK, yang memiliki kemampuan melepaskan perforin untuk menginduksi apoptosis sel. Sel imun bawaan tidak memerlukan aktivasi oleh antigen spesifik tetapi mampu merespons segera ketika terpapar patogen. Aktivitas sel NK dapat dihambat oleh MHC I yang diekspresikan pada permukaan semua sel berinti dalam

tubuh. Sel sel ini terhindar dari aktivitas sel NK yang merusak. Ketika tubuh terinfeksi virus atau karsinogen, sel-sel tubuh dapat menekan ekspresi MHC I yang menyebabkan sel-sel tersebut dikenali sebagai *non-self* dan selanjutnya dieliminasi oleh sel NK. Kerja sel NK dapat dimodulasi oleh IL-22 yang disekresi oleh limfosit T yang secara tidak langsung menekan fungsi sel NK melawan sel kanker dengan memodulasi ekspresi CD155 pada permukaan sel kanker.

Sistem kekebalan alami tidak spesifik tetapi merupakan lini pertahanan pertama terhadap patogen. Namun, jika terjadi peningkatan infeksi yang disebabkan oleh patogen tertentu, mekanisme respons imun yang lebih spesifik dan tepat diaktifkan. Hal ini dilakukan melalui presentasi antigen ke sistem imun adaptif oleh sel penyaji antigen (APC), yaitu sel dendritik, sel B, dan makrofag. Hal ini menunjukkan adanya kerja sama antar-kedua sistem imun. Sel dendritik dengan patogen yang telah dicerna bermigrasi melalui sirkulasi ke kelenjar getah bening dan menyajikan antigennya dalam kompleks dengan MHC II pada permukaannya ke reseptor sel T (TCR) dari sel T helper naif (Th0). Untuk menjadi aktif sepenuhnya, sel Th0 juga memerlukan ko-stimulasi dari APC, dalam bentuk interaksi protein B7 (CD80 atau CD86) yang diekspresikan pada permukaan sel dendritik dengan sel T CD28. Hal ini mendorong diferensiasi sel Th0 menjadi sel Th1. Selain itu mengaktifasi sel T sitotoksik dan imunitas yang diperantarai sel, serta mengaktifasi sel Th2 yang mengaktifasi sel B dan imunitas humoral.

Adanya aktivasi sistem imun bawaan sering kali diikuti dengan induksi imunitas adaptif karena komponen sistem imun bawaan seluler, seperti sel dendritik dan juga sitokin, mampu merangsang proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup limfosit.

3. IMUNITAS ADAPTIF

Imunitas adaptif dikenal juga dengan imunitas spesifik yang artinya memberi respons terhadap patogen yang menjadi pemicu. Imunitas adaptif sebagian besar melibatkan limfosit, yaitu sel T dan sel B. Imunitas ini memberikan kekebalan jangka panjang dengan respons klonal yang sangat spesifik terhadap beragam antigen. Respons imun adaptif bersifat spesifik, munculnya lebih lama dan menghasilkan memori imun. Seperti halnya imunitas bawaan, imunitas adaptif juga terdiri atas dua respons, yaitu respons humoral yang diperantarai oleh antibodi dan respons selular (imunitas selular).

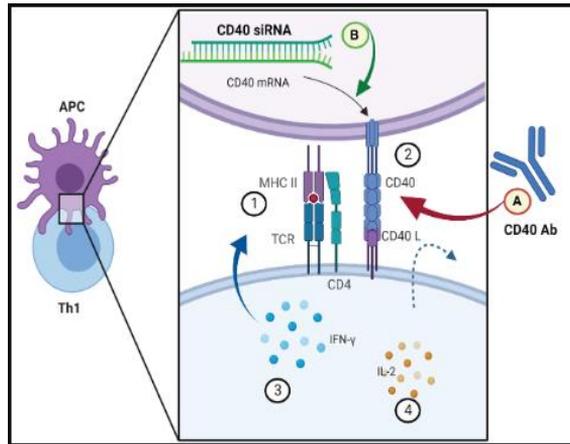
3.1. Imunitas yang Diperantarai Sel

Imunitas yang dimediasi sel adalah istilah untuk respons imun adaptif spesifik yang diaktifkan oleh sel Th1, yang melibatkan aktivasi APC dan respons sel T sitotoksik. Respons imun ini berperan dalam melawan infeksi intraseluler, termasuk virus, beberapa bakteri, jamur, dan protozoa.

Sel T helper (Th) dan sel T sitotoksik (Tc) teraktivasi oleh adanya penyajian epitop patogen dalam bentuk kompleks dengan molekul MHC. APC yang menyajikan epitop patogen menggunakan MHC II pada permukaannya akan mengaktivasi sel Th. Sel Th1 mengenali sinyal ini melalui TCR dan mengaktifkan APC dengan memberikan sinyal kedua yang ditandai dengan interaksi antar-ligan CD40-CD40 dan selanjutnya melepaskan interferon-gamma (IFN- γ). APC yang teraktivasi yang menyajikan antigen dalam bentuk kompleks dengan MHC I akan mengaktivasi sel T sitotoksik, diikuti dengan sinyal kedua yang ditandai dengan interaksi antar ligan B7+CD28 dan/atau 4-1BB+4-1BB. Aktivasi sel T sitotoksik ini ditingkatkan dengan IL-2 yang dilepaskan oleh sel Th1. Setelah diaktifkan, sel T sitotoksik mengidentifikasi sel yang terinfeksi dengan mengenali antigen yang ditampilkan dalam bentuk kompleks dengan MHC I di permukaannya.

Sel T sitotoksik mengeliminasi sel yang terinfeksi dengan berbagai cara, di antaranya membuat lubang pada dinding sel-sel yang terinfeksi dan melepaskan granzim, granulysin, dan perforin, yang menginduksi apoptosis dan fragmentasi DNA. Selain itu sel Tc juga dapat memicu pembentukan kompleks sinyal pemicu kematian (DISC) melalui interaksi ligan Fas. Sel T sitotoksik dapat melepaskan IFN- γ yang menghambat replikasi virus

intraseluler sehingga penyebaran infeksi virus dapat dicegah. Beberapa sel T sitotoksik spesifik setelah infeksi menjadi sel T memori yang tidak aktif. Perannya selama infeksi ulang adalah untuk mempercepat dan meningkatkan pengenalan dan eliminasi patogen sekunder.

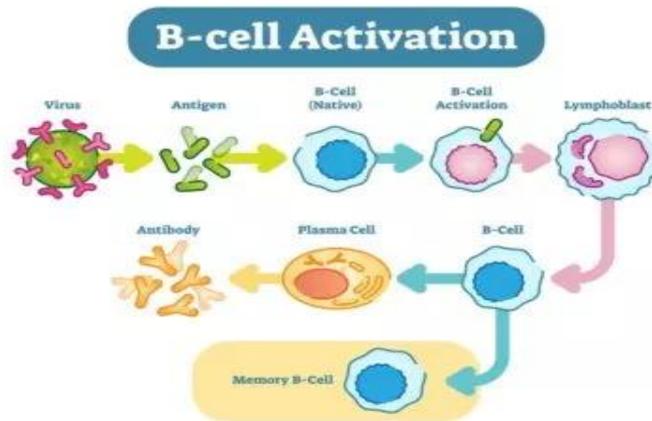


Gambar 3.1 Aktivasi sel T (sumber: Osii dkk., 2020)

3.2. Respons Humoral

Imunitas humoral adalah istilah untuk ss imun adaptif spesifik yang diaktifkan oleh sel Th2. Sel Th2 berperan mengaktifasi sel B untuk menghasilkan antibodi yang merupakan produk imun utama dalam respons imun homoral spesifik. Respon imun ini berperan mengeliminasi patogen ekstraseluler, termasuk bakteri, jamur, protozoa, dan parasit. Respons imun ini juga dapat mendukung infeksi intraseluler (47, 48).

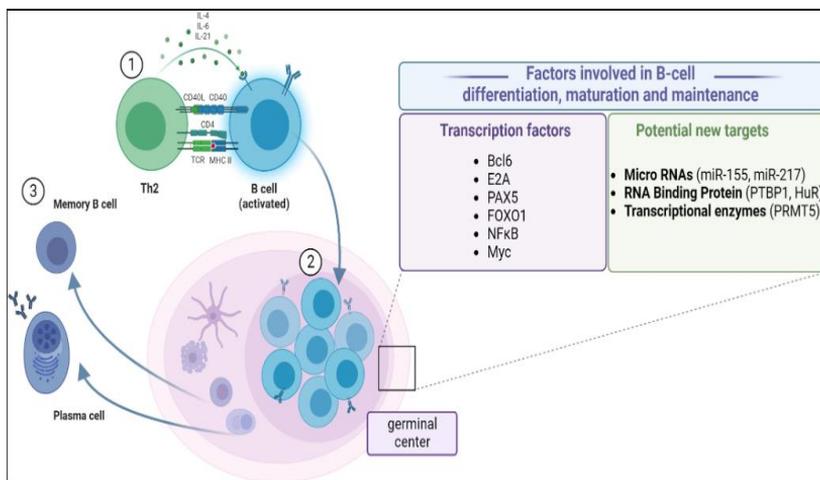
Setelah sel Th0 yang naif diaktivasi oleh antigen spesifiknya, sel Th0 berdiferensiasi menjadi sel Th2. Sel Th2 berinteraksi dengan sel B melalui kompleks TCR-MHC II. Sel B termasuk dalam APC, yang berarti sel B dapat mengenali patogen dan mencernanya serta menampilkan antigennya ke permukaan melalui MHC II. Sinyal kedua dibuat oleh ligan CD40 Th2 dan CD40 sel B. Sel Th2 juga melepaskan sitokin yang mendorong perkembangan sel B. Sel B yang teraktivasi berproliferasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi atau sel B “memori” yang tidak aktif yang bertanggung jawab untuk pengenalan patogen berikutnya. Pematangan dan diferensiasi sel B di pusat germinal merupakan fenomena multistap dan multifrasional, yang mekanismenya masih terus dipelajari. Bagaimana sel B teraktivasi dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 3.2 Aktivasi sel B

(sumber gambar: <https://interactivebiology.com/8932/introduction-immune-system/>)

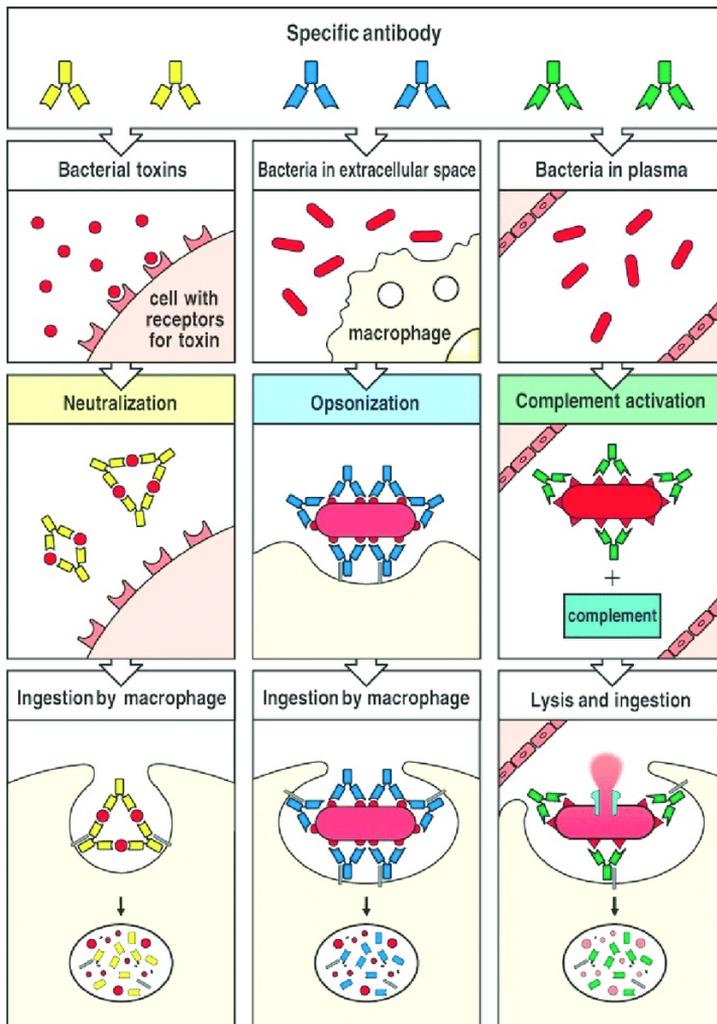
Ada banyak faktor yang terlibat dalam transkripsi dan pematangan sel B. Faktor transkripsi yang terlibat dalam pematangan, diferensiasi, dan pemeliharaan sel B adalah sebagai berikut: Bcl; E2A, PAX5, dan FOXO1; NF- κ B; dan Myc. Saat ini, microRNA (56, 57), protein pengikat RNA (58), dan enzim transkripsi telah menarik banyak perhatian sebagai target potensial untuk mengatur fungsi sel B.



Gambar 3.3 Langkah-langkah diferensiasi dan pematangan sel B (sumber biorender.com)

Keterangan: (1) Pengenalan antigen menginduksi ekspresi molekul efektor oleh sel T, yang mengaktifkan sel B. (2) Proliferasi sel B di pusat germinal. (3) Diferensiasi sel memori dan sel plasma yang mensekresi antibodi. Terlampir juga faktor-faktor yang meregulasi mekanisme transkripsional dan pasca-transkripsional diferensiasi, pematangan, dan pemeliharaan sel B, yang dapat digunakan untuk merancang prosedur pengobatan dan vaksinasi yang lebih baik. Dibuat dengan BioRender.com.

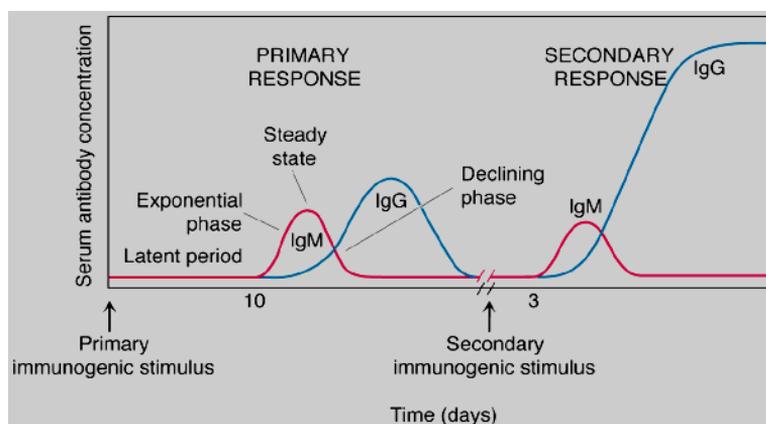
Antibodi dapat menetralkan patogen melalui beberapa cara, yaitu 1) dapat langsung berikatan dengan toksin dan menetralkannya; 2) dapat berikatan dengan antigen pada permukaan patogen mencegah interaksi patogen dengan sel inang, 3) mengaglutinasi patogen sehingga mengganggu mobilitasnya; dan 4) mengopsonisasi patogen untuk meningkatkan fagositosisnya, 5) mengikat antigen mengaktifkan jalur komplemen klasik, 6) mengaktifkan sel efektor seperti sel dendritik, sel NK, dan sel T sitotoksik. Seperti yang dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 3.4 Ilustrasi mekanisme kerja antibodi (sumber: Zimmerli, 2005)

Selain fungsi antibodi yang telah diuraikan di atas, kinetika produksi antibodi juga berperan penting dalam pengobatan terutama untuk

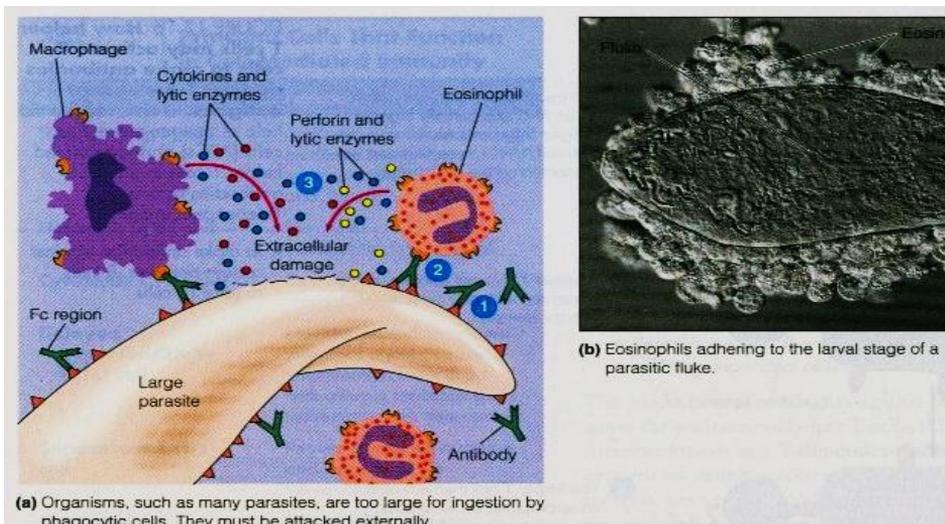
pengecahan dan dalam mengatasi alergi bagi orang tipe reagenik. Pada gambar ilustrasi kinetika pembentukan antibodi, secara umum, antibodi yang pertama kali terbentuk adalah IgM diikuti dengan IgG. Kedua antibodi ini merupakan antibodi yang fungsi biologiknya paling banyak di antaranya sebagai penetralisir, opsonin, dan penstimulasi aktivitas sistem komplemen melalui jalur klasikal, dan sebagai penstimulasi aktivitas sel sistem imun seperti sel NK. Dalam dunia klinis, titer IgM sering kali digunakan untuk diagnosis infeksi akut. Selanjutnya diikuti dengan IgG dan meningkatnya titer IgG menandai infeksi kronis. Prinsip ini digunakan dalam vaksinasi yang dikenal dengan *booster*. Ketika *booster*, antibodi yang diharapkan meningkat adalah IgG. IgG merupakan antibodi paling banyak dan mewakili sekitar 80% antibodi dalam serum. Secara biologi IgG memiliki fungsi yang lebih luas dari IgM, di antaranya dapat mengaglutinasi dan presipitasi, *cross-placenta*, opsonisasi, aktivasi sistem komplemen, induksi ADCC, dan netralisasi toksin, bakteri dan virus. IgG juga merupakan antibodi yang diharapkan terbentuk untuk mengganti IgE yang terlibat dalam reaksi alergi. Pada orang yang alergi, antibodi yang terbentuk banyak adalah IgE yang memerantarai reaksi alergi, mulai dari tingkat keparahan ringan seperti gatal-gatal dan bentol-bentol merah sampai dengan sesak napas dan hipotensi drastis yang mengancam jiwa. Dengan menggunakan prinsip kinetika produksi antibodi, melalui pemberian antigen dengan dosis yang menurun, maka diharapkan yang akan terbentuk adalah IgG bukan IgE. Kinetika produksi antibodi dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 3.5 Kinetika produksi antibodi

Antibodi adalah produk imun spesifik yang juga bisa memerantarai respons imun alami melalui keberadaannya pada sel-sel yang terlibat dalam

respons imun alami seperti sel NK dan eosinofil. Sel NK adalah limfosit besar yang terlibat dalam respons imun nonspesifik karena tidak seperti limfosit B dan T yang harus terpapar patogen terlebih dahulu sebelum melawan patogen. Sel NK tidak perlu teraktivasi terlebih dahulu sebelum melawan patogen. Sel NK dapat teraktivasi oleh adanya antibodi karena memiliki reseptor untuk antibodi. Kerja sel NK dengan perantara antibodi ini dikenal dengan mekanisme ADCC (*antibody-dependent cell mediated cytotoxicity*). Organisme seperti parasit cacing terlalu besar untuk difagosit oleh sel-sel fagosit. Akan tetapi cacing dapat dilawan oleh eosinofil – sel sistem imun yang ukurannya jauh lebih kecil dari parasit tersebut. Untuk hal ini eosinofil mengeliminasi parasit tersebut melalui mekanisme yang melibatkan bantuan antibodi yang dikenal dengan mekanisme ADCC, seperti yang dapat dilihat pada gambar berikut.

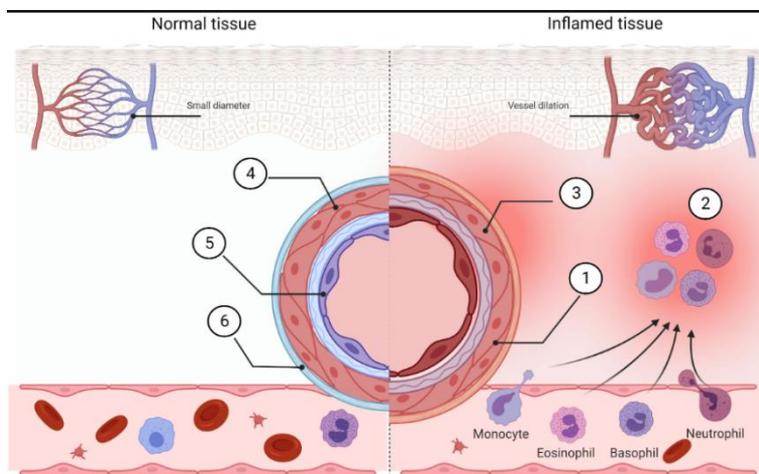


Gambar 3.6 Mekanisme ADCC (Sumber: Subash-babu dkk., 2013)

Parasit cacing terlebih dahulu diselubungi dengan antibodi melalui fraksi Fab sementara bagian Fc antibodi bebas dan akan berinteraksi dengan sel sistem imun seperti eosinofil, makrofag, sel NK yang memiliki reseptor untuk bagian Fc antibodi membentuk kompleks parasit-antibodi - sel sistem imun. Selanjutnya terjadi kerusakan membran yang berakhir dengan kematian parasit oleh enzim litik atau faktor-faktor toksik lainnya seperti MBP yang disekresi oleh eosinofil, perforin dari sel NK, dan defensin dari makrofag.

4. RESPONS INFLAMASI

Inflamasi atau radang merupakan salah satu manifestasi respons sistem imun bawaan. Tahap awal peradangan meliputi vasodilatasi dan peningkatan aliran darah. Hal ini menyebabkan eritema dan peningkatan suhu di area yang terinfeksi. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah memungkinkan sel-sel inflamasi menyusup dari aliran darah ke jaringan, menyebabkan edema dan pembengkakan jaringan. Mediator inflamasi seperti bradikinin dan prostaglandin meningkatkan sensitivitas nyeri dan menyebabkan hiperalgesia. Pembersihan area yang terinfeksi dimungkinkan karena kemampuan kemotaksis neutrofil yang dipicu oleh gradien kemokin yang dilepaskan oleh jaringan yang rusak (Gambar 3). Demam dan gejala “mirip flu” seperti rasa panas, berkeringat, menggigil, rasa kaku, sakit kepala, dan kelelahan serta peningkatan penanda inflamasi seperti CRP dan feritin merupakan akibat peradangan. Selama respons peradangan berlangsung, terjadi peningkatan regulasi molekul ko-stimulasi seperti MHC II dan B7 yang mengaktifasi sistem kekebalan adaptif. Respons inflamasi yang terlalu aktif atau kronis merupakan inti dari berbagai kondisi patologis, dan dengan demikian, banyak obat imunomodulator yang digunakan saat ini ditujukan secara khusus untuk menekan peradangan.

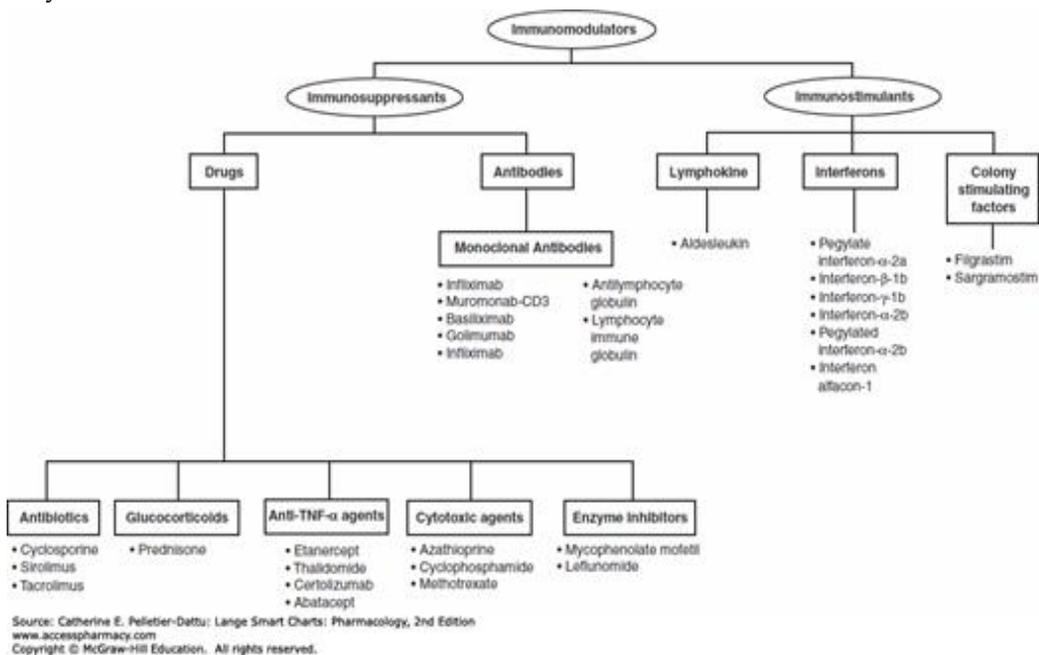


Gambar 4.1 Perbedaan jaringan normal dan jaringan yang mengalami peradangan.

Keterangan: Prostaglandin, bradikinin, histamin, dan NO merupakan faktor yang menyebabkan vasodilatasi pada jaringan yang mengalami radang. Aliran darah meningkat (1) dan hal ini memungkinkan partikel morfotik darah mengintensifkan aliran (2). Secara lokal, sensitivitas nyeri meningkat (3). Pembuluh darah pada tahap normal menunjukkan permeabilitas rendah (4) dan fenotip sel endotel normal (5). Ini membantu menghambat ekstravasasi sel kekebalan (6). (Sumber: Strzelec dkk., 2023)

5. PENDEKATAN FARMAKOLOGI KLASIK UNTUK IMUNOMODULASI

Imunosupresan dapat memodulasi beberapa respons imun, dimulai dengan pengaruh pada laju transkripsi gen yang mengkode protein yang diperlukan untuk kerja limfosit kemudian dengan pengaturan tahap akhir respons humoral, misalnya pengaturan titer antibodi dan derajatnya afinitasnya. Dalam dunia klinis, imunosupresan digunakan untuk pengobatan penyakit autoimun dan transplantasi, misalnya, kortikosteroid, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), antagonis histamin (HA), dan juga berbagai penghambat sinyal seluler.



Gambar 5.1. Penggolongan imunomodulator (sumber: accesspharmacy.com)

5.1. Kortikosteroid

Kortikosteroid adalah hormon stres, yang mengatur perkembangan sel, proliferasi, metabolisme, dan respons imun melalui pengikatan pada reseptor mineralokortikoid (MR) dan glukokortikoid (GR). Karena tindakan anti-inflamasi dan imunosupresifnya yang kuat, kortikosteroid sintetis seperti deksametason, prednisolon, dan budesonida digunakan dalam pengobatan penyakit pernapasan, seperti asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK),

dan penyakit pernapasan akut (ARD), dan juga alergi dan beberapa penyakit autoimun, misalnya radang sendi dan lupus. Kortikosteroid dapat diaplikasikan dalam berbagai bentuk, yang meliputi rute oral, intravena, intramuskular, transdermal, dan transmukosa atau inhalasi dan dapat juga digunakan dalam kombinasi dengan obat lain. Saat ini, kortikosteroid dosis tinggi juga dianggap dapat mengobati peradangan parah yang berhubungan dengan infeksi virus pernapasan, seperti influenza, COVID-19, atau virus pernapasan syncytial. Namun, harus diingat bahwa kortikosteroid, yang bekerja pada semua jenis sel, memiliki efek yang sangat kompleks dan pleiotropik sehingga menghasilkan banyak efek samping. Keunggulan terapi kortikosteroid adalah sebagai berikut: efektivitas pada berbagai macam penyakit, onset kerjanya yang singkat untuk memperoleh efek pengobatan, dan berbagai cara pemberian dan formulasi.

Efek samping yang parah pada pengobatan kortikosteroid jangka panjang termasuk perubahan respons terhadap stres fisik, tekanan darah tinggi, penambahan bobot badan, diabetes, hilangnya kepadatan tulang, dan peningkatan risiko infeksi. Kortikosteroid generasi baru sedang diuji dalam uji klinis, misalnya vamorolone (VBP15) (NCT02415439, NCT05185622, NCT05166109). Tantangan utama dalam merancang terapi dengan kortikosteroid baru adalah untuk meningkatkan rasio risiko/manfaat, meningkatkan tolerabilitas terhadap efek samping sistemik dan lokal, dan mengurangi risiko sensitisasi.

5.2. Obat Antiinflamasi Nonsteroid

Antiinflamasi nonsteroidal (NSAID) pertama yang digunakan adalah aspirin, yang digunakan pada abad ke-18 hingga ke-19. Anti-inflamasi NSAID bekerja dengan cara menurunkan kadar prostaglandin E2 dan prostasiklin dan mencegah vasodilatasi lokal. Selain itu, obat ini mencegah sekresi mediator inflamasi lainnya, seperti histamin, dengan demikian, obat ini tidak dapat meningkatkan vasodilatasi lokal, yang merupakan efek tidak langsung NSAID pada pembuluh darah. Penumpukan sel proinflamasi tidak dihambat secara langsung oleh NSAID. Contoh obat yang tergolong sebagai NSAID adalah aspirin, ibuprofen, naproxen, indometasin, piroksikam, dan parasetamol. Penghambatan enzim siklooksigenase menyebabkan penghambatan sintesis prostaglandin. Efek anti-inflamasi, antipiretik, dan analgesik disebabkan oleh

penghambatan isoform siklooksigenase-2 (COX-2), dan efek samping yang berhubungan dengan penggunaan NSAID timbul dari penghambatan isoform siklooksigenase-1 konstitutif (COX-1). Salah satu strategi untuk mengurangi efek samping NSAID adalah dengan menciptakan obat berstruktur konveksi dengan kombinasi gugus $-NO$ dan $-H_2S$. Obat-obatan tersebut setelah hidrolisis dalam plasma dan getah bening dapat menginduksi sel melepaskan NO yang mengurangi ulserasi. Strategi ini juga dapat digunakan dengan coxib. Coxib seperti celecoxib dan etoricoxib menunjukkan selektivitas yang lebih tinggi dalam menghambat COX-2; dengan demikian, obat ini menyebabkan lebih sedikit efek samping gastrointestinal. Selain berkhasiat anti-inflamasi, antipiretik, dan analgesik, NSAID juga memiliki efek antineoplastik, antitrombotik, dan antiarthritis. Kerugian dari NSAID adalah komplikasi gastrointestinal, masalah hepatotoksik, cedera ginjal, masalah kardiovaskular, komplikasi otak, masalah saluran pernapasan, dan toksisitas mitokondria (72). NSAID baru dirancang untuk mengurangi komplikasi gastrointestinal dengan menambahkan donor $-NO$ dan $-H_2S$, seperti EV-34 (73), ATB-352 (74), dan ATB-346 (NCT03291418, NCT03978208, NCT03220633). Tantangan lain dalam merancang NSAID baru adalah menemukan inhibitor enzim COX-2 yang sangat selektif untuk meningkatkan profil manfaat/risiko.

5.3. Antagonis Histamin

Histamin memiliki banyak efek dengan mengikat empat reseptor histamin yang digabungkan dengan protein G. Karena ekspresi pleiotropiknya, kerja antagonisnya dapat menyebabkan efek samping umum. Antagonis histamin terdiri atas antagonis dengan empat reseptor histamin: H1, H2, H3 (81), dan yang terbaru dijelaskan H4 (82). Namun, istilah obat antihistaminergik terutama berkaitan dengan antagonis reseptor H1. Dalam jangka pendek, reseptor H1 sebagian besar terlibat dalam peradangan alergi, reseptor H2 terlibat dalam regulasi sekresi asam lambung, reseptor H3 mengontrol neurotransmisi, dan reseptor H4 bertanggung jawab untuk imunomodulasi. Kerugian dari antagonis reseptor histaminergik generasi pertama adalah melintasi sawar darah-otak (BBB), menunjukkan sifat obat penenang. Berbeda dengan obat antihistaminergik generasi pertama, obat antihistaminergik generasi kedua tidak dapat melewati BBB; dengan demikian, tidak menunjukkan sifat obat penenang. Keuntungan lain dari antihistamin generasi kedua adalah tidak menunjukkan efek samping

antikolinergik dan tidak mengganggu kinerja psikomotorik. Contoh antagonis reseptor histaminergik baru yang keamanan dan kemanjurannya terbukti dalam uji klinis adalah JNJ39758979 (rheumatoid arthritis, asma, gatal akibat histamin, dermatitis), ZPL3893787 (dermatitis atopik, psoriasis), dan UR-63325 (rinitis alergi musiman).

5.4. Penghambat Sinyal Seluler

Ada banyak jalur untuk mengaktivasi sistem imun. Jalur-jalur tersebut dapat dimodifikasi, dihambat, atau dimatikan oleh inhibitor sinyal seluler, seperti inhibitor Janus kinase (JAK) (84,85), inhibitor kalsineurin, inhibitor mTOR, inhibitor inosin 5'-monofosfat dehidrogenase (IMPDH) (91), inhibitor TACE (enzim pengonversi TNF- α), protein kinase terkait rho (ROCK) inhibitor, atau interleukin-1 receptor-activated kinase 4 (IRAK4) (Tabel 1).

Tabel 5.1 Karakteristik inhibitor sinyal seluler

Tipe inhibitor sinyal selular	Karakteristik	Contoh
Inhibitor JAK	<ul style="list-style-type: none"> Mensupresi pelepasan sitokin proinflamatori dari sel Untuk RA. Inhibitor JAK molekul kecil adalah kategori obat baru yang sedang dalam uji klinik penyakit terkait sistem imun dan kanker 	Tofacitinib
Inhibitor kalsineurin	<ul style="list-style-type: none"> Bekerja dengan mensupresi aktivitas sel T Digunakan sebagai adjuvant untuk profilaksis reaksi penolakan cangkok organ allogeneik dan setelah cangkok organ allogeneik Digunakan untuk mengobati dermatitis atopik kronik 	Siklosporin Takrolimus
Inhibitor mTOR	<ul style="list-style-type: none"> mTOR meregulasi pertumbuhan dan proliferasi sel, juga terkait dengan diferensiasi dan regulasi sel-sel imun Menunjukkan aktivitas antitumor dalam uji klinis. Juga memberikan efek signifikan dalam kombinasi dengan antitumor lain 	Sirolimus Everolimus
Inhibitor IMPDH	<ul style="list-style-type: none"> IMPDH terlibat dalam metabolisme purin dan proliferasi sel. Kerjanya terintensifikasi dalam tumorigenesis. Disetujui untuk penggunaan klinis yang luas seperti untuk preventif reaksi penolakan cangkok organ dan sebagai agen antiviral, serta indikasi lain termasuk untuk kanker dan mikroorganisme patogen 	Azathioprin Leflunomid Mikofenolat
Inhibitor TACE	<ul style="list-style-type: none"> TACE adalah enzim yang mengubah TNF-α dan melepaskan senyawa serupa TNF-α ke membram Inhibitor TACE menjanjikan dan digunakan untuk rheumatoid antritis, sepsis, penyakit inflamatori lainnya, dan berbagai aspek terapi kanker 	TAPI-1 TMI-1, TMI-2, TMI005, BMS- 561392, BMS- 566394
Inhibitor ROCK kinase	<ul style="list-style-type: none"> ROCK kinase beregulasi bentuk dan pergerakan sel melalui pengaruhnya terhadap sitoskeleton 	Fasudil

Tipe inhibitor sinyal selular	Karakteristik	Contoh
	<ul style="list-style-type: none"> ● Fasudil menghambat ekspresi TLR4, MyD88, dan NF-κB yang merupakan kunci mediator inflamatori. Penelitian menunjukkan inhibitor ROCK kinase mensupresi aktivasi mikroglia dan dapat menggeser astrosit dari fenotipe A1 ke A2 ● Untuk meningkatkan aktivitas Fasudil, peneliti memperhatikan bentuk liposomalnya 	
Inhibitor IRAK4	<ul style="list-style-type: none"> ● IRAK4 adalah mediator penting dalam respons inflamatori, terlibat dalam aktivasi jalur sinyal transduksi reseptor TLR dan interleukin-1 dengan berikatan dengan faktor 88 diferensiasi myeloid (MyD88). ● PF-06650833 mereduksi kadar marker inflamatori pada rodent model sistemik lupus eritematosus dan rheumatori arthritis dalam uji klinis fase I 	PF-06650833

6. SENYAWA BIOLOGIS

Spektrum penyakit yang luas memerlukan pemeliharaan dan penguatan sistem imun yang baik. Sistem kekebalan tubuh bersifat kompleks dan multifaktorial, memberikan pijakan bagi kemungkinan intervensi imunomodulator.

Dalam ulasan ini, kami menguraikan imunomodulator, seperti kortikosteroid yang banyak digunakan, obat antiinflamasi nonsteroid, antagonis histamin, penghambat sinyal seluler, antibodi monoklonal, dan interferon, dan juga mengeksplorasi sifat imunomodulator hMSC atau strategi baru dengan potensi besar untuk diimplementasikan sebagai terapi penyakit terkait kekebalan di masa depan, yaitu strategi genom dalam imunomodulasi (interferensi CRISPR-Cas9 dan RNA).

Pendekatan farmakologi klasik, menggunakan golongan obat seperti kortikosteroid, NSAID, dan antagonis histamin, merupakan intervensi imunomodulator tertua yang diketahui dan selama bertahun-tahun, obat-obat ini telah terbukti berhasil dalam menekan proses inflamasi pada pasien. Namun, hal ini tidak berarti bahwa obat ini adalah obat yang paling mapan dan paling dikenal, karena kerja obat-obat ini tidak selektif terhadap jaringan atau sel sehingga dapat menimbulkan banyak efek samping, terutama setelah penggunaan jangka panjang.

Oleh karena itu, didesain senyawa baru dari golongan obat ini yang sebagian besar ditujukan untuk meningkatkan selektivitas serta sifat farmakodinamik dan farmakokinetiknya. Misalnya pengembangan imunomodulator molekul kecil yang bekerja pada jalur intraseluler, sebagai penghambat protein kinase tertentu, sehingga memungkinkan pendekatan terapeutik yang lebih spesifik dan tepat sasaran. Selektivitas yang lebih tinggi terhadap penargetan komponen seluler dan molekuler tertentu dari sistem kekebalan telah dicapai melalui terapi antibodi dan obat berbasis mAb telah mulai dikenal pada tahun 1990-an, yang digunakan pada pasien yang menderita penyakit autoimun, seperti penyakit Crohn, artritis reumatoid, dan penyakit autoimun, lupus, psoriasis, dan MS.

Strategi biologis saat ini untuk memodulasi peran sistem kekebalan bergantung pada penerapan komponen respons imun bawaan dan adaptif

yang terjadi secara alami atau yang dimodifikasi, seperti interferon atau antibodi monoklonal.

6.1. Antibodi Monoklonal

Pengembangan antibodi monoklonal (mAbs)—imunoglobulin hasil rekayasa laboratorium yang diarahkan terhadap epitop spesifik antigen tertentu—memunculkan potensi besar untuk pengobatan kanker dan juga penyakit autoimun karena kapasitas pengikatannya yang sangat selektif.

Produksi mAb pertama kali dikembangkan oleh Georges Köhler dan César Milstein pada tahun 1975 dengan melibatkan fusi sel myeloma tikus dengan sel limpa dari hewan yang diimunisasi. Kekurangan antibodi monoklonal yang diproduksi dengan metode ini (akhiran: -omab) adalah waktu paruhnya yang pendek dan imunogenisitasnya yang tinggi karena berasal dari tikus. Oleh karena itu, banyak perbaikan dalam produksi mAb telah dikembangkan, termasuk pengenalan chimeric (akhiran: -iximab), manusiawi (akhiran: -zumab), dan antibodi monoklonal manusia sepenuhnya (akhiran: -umab). Hingga saat ini, ada sekitar 18 antibodi monoklonal telah disetujui untuk pengobatan penyakit autoimun, seperti artritis reumatoid dan psoriatik, ankylosing spondylitis, kolitis ulserativa, psoriasis plak, dan penyakit Crohn. Target molekuler mAb sebagian besar mencakup sitokin proinflamasi, reseptornya, atau molekul adhesi yang terdapat pada permukaan jenis sel imun tertentu. Beberapa contoh mAb penting yang banyak digunakan di klinik termasuk golimumab (anti-TNF- α), ofatumumab (anti-CD20), ocrelizumab (anti-CD20), infliximab (anti-TNF- α), tocilizumab (anti-IL-6) dan belimumab, yang berikatan dengan stimulator limfosit B terlarut (BLyS). Baru-baru ini, anifrolumab, yang merupakan mAb terhadap imunoglobulin gamma 1 kappa (IgG1 κ) manusia yang ditingkatkan untuk melawan reseptor interferon tipe 1 (IFNAR1), telah disetujui di Amerika Serikat untuk pengobatan lupus eritematosus sistemik.

Sekalipun teknik pembuatan mAb terus berkembang, namun perlu diingat bahwa terapi berbasis mAb untuk penyakit autoimun sering kali risiko imunogenisitas dan berkembangnya *antidrug antibody* (ADA) yang tinggi, yang meskipun jarang menimbulkan efek samping pada pasien, terapi tersebut dapat melemahkan manfaat terapeutik mAb secara signifikan.

Tantangan terbesar dalam terapi mAb adalah imunogenisitasnya dan pembentukan antibodi anti-obat yang dapat menurunkan kemanjuran klinisnya. Oleh karena itu metode produksi mAb terus diperbaiki, seperti pengembangan mAb yang bersifat bispesifik yang juga akan memengaruhi kerja sel B endogen, agar efektivitasnya meningkat. Namun, perlu juga diperhatikan bahwa potensi terapeutik mAb terbatas pada target ekstraseluler, seperti sitokin atau reseptor dan protein transmembran lainnya, sehingga tidak dapat secara langsung menargetkan protein intraseluler.

6.2. Interferon

Interferon (IFN) adalah keluarga sitokin yang disekresikan oleh sel dalam respons terhadap infeksi, namun juga terlibat dalam pertumbuhan sel dan modulasi sistem imun. Bergantung pada homologi strukturalnya, cara kerjanya, dan preferensi reseptornya, IFN diklasifikasikan menjadi tiga tipe utama. Pada manusia, interferon tipe I terdiri atas IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ , dan IFN- ω ; tipe II hanya diwakili oleh IFN- γ ; dan terakhir, tipe III yang paling baru dideskripsikan mencakup empat sub tipe IFN- λ (113, 114). Di antara semua sitokin endogen yang terlibat dalam regulasi respons imun, hingga saat ini, interferon terbukti menjadi salah satu sitokin yang paling berguna secara terapeutik dalam mengobati sejumlah besar penyakit berbeda. IFN- γ sebagian besar disekresi oleh sel T sebagai respons terhadap patogen virus dan non-virus (bakteri dan sekretomnya, Rickettsia, parasit, polisakarida jamur, dan sitokin). IFN- α dan IFN- β disekresi oleh sel T dan B, makrofag, dan fibroblas sebagai respons terhadap virus dan sitokin. Interferon memblokir replikasi virus melalui induksi sintesis enzim yang menghambat translasi mRNA virus. Interferon memiliki spektrum aksi yang luas dan menghambat replikasi sebagian besar virus secara *in vitro*. Di klinik, IFN- α digunakan dalam terapi infeksi virus hepatitis kronis tipe B dan C. Interferon ini juga menghambat replikasi herpes zoster dan digunakan dalam pencegahan flu biasa. Efek antitumorigenik interferon ini (pada limfoma dan tumor padat) masih dievaluasi. IFN- γ yang dikombinasikan dengan antibakteri digunakan dalam pengobatan penyakit granulomatosa kronis.

IFN- β mungkin yang paling berguna secara klinis, karena IFN- β -1a dan IFN- β -1b digunakan dalam terapi *multiple sclerosis*. Mekanisme kerjanya

kompleks dan belum sepenuhnya dijelaskan: mencakup mitigasi perkembangan proses inflamasi melalui pengaturan keseimbangan antara pelepasan sitokin pro dan antiinflamasi, penghambatan aktivasi sel T, dan migrasi sel-sel tersebut melintasi BBB, serta terbukti meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel induk saraf (NSC) pada uji *in-vitro*. Hingga saat ini, beberapa formulasi INF- β digunakan untuk pengobatan *multiple sclerosis* (MS), termasuk IFN- β -1a intramuskular (Avonex, Biogen), IFN- β -1a subkutan (Rebif, EMD Serono), dan IFN PEGylated, - β -1a (Plegridi, Biogen). Dari berbagai formula IFN, IFN- β adalah yang paling efektif untuk terapi MS, bila digunakan pada awal gejala MS. Meskipun terapi berbasis IFN hanya menghasilkan respons parsial jangka panjang jika dibandingkan dengan obat imunomodulator yang baru dikembangkan, terapi ini umumnya dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien, dan oleh karena itu, terapi ini masih tetap menjadi kelas terapi MS yang penting.

7. SIFAT IMUNOMODULATOR DARI TERAPI SEL INDUK MESENKIM

Perkembangan imunomodulator terkini adalah pemanfaatan hMSC. hMSC merupakan imunomodulator yang menjanjikan dalam modulasi status kekebalan jaringan yang terluka. Keunggulan MSC yang tak terbantahkan adalah imunogenisitasnya yang rendah: MSC merupakan sumber sekretom imunomodulator yang tidak ada habisnya. Akan tetapi selama akan menggunakan MSC, perlu memperhatikan beberapa faktor penting seperti jenis kelamin, usia, dan kesehatan donor MSC; sumber jaringan; kondisi manufaktur MSC; rute pemberian MSC; dosis dan pola pemberian; dan kondisi penerima seperti variabilitas pasien, tingkat keparahan penyakit, faktor imun, sitotoksitas inang, dan respons.

MSC ditemukan pada tahun 1970 (152), dan merupakan sel multipoten dewasa dengan sifat mampu memperbaharui dirie. Sel-sel ini memiliki ciri imunomodulator; oleh karena itu, MSC adalah alat potensial dalam mengobati penyakit terkait peradangan. Sumber umum MSC adalah sumsum tulang (BMMSCs), jaringan adiposa (ATMSCs), dan jaringan perinatal, seperti Wharton's jelly (WJMSCs) dan cairan ketuban (AFMSCs). Ciri-ciri MSC adalah memiliki potensi proliferasi *multilineage* yang tinggi; imunogenisitas rendah; migrasi spesifik ke lokasi cedera jaringan; dan potensi imunomodulator. Parakin yang disekresi memicu aktivitas anti-apoptosis, angiogenesis, dan anti-fibrosis serta memperbaiki *remodeling*.

Komite Sel Punca Mesenkim dan Jaringan Masyarakat Internasional untuk Terapi Seluler menetapkan bahwa MSC dapat dibedakan berdasarkan fitur fenotipiknya, seperti ekspresi CD105, CD73, dan CD90 serta kurangnya CD34, CD45, CD14 atau CD11b, CD79a atau CD19, dan ekspresi HLA-DR. MSC juga dapat dibedakan berdasarkan sifat morfologinya, yaitu morfologi yang melekat dan mirip fibroblas dalam kondisi kultur standar, dan sel-sel ini mampu mengelompok menjadi koloni fibroblas, yang berpotensi untuk melakukan diferensiasi multiarah setidaknya menjadi osteoblas, adiposit, dan kondrosit (154). Peran biologis MSC bersifat mendukung: turunan dari MSC (osteoblas dan fibroblas) bersama-sama menciptakan ceruk sumsum untuk sel hematopoietik. Sel stroma berperan dalam regulasi hematopoietik; sel-sel ini mengeluarkan faktor pertumbuhan, kemokin, dan sitokin (GM-CSF, LIF, SCF, trombopoietin, IL-8, IL-10, IL-11, IL-14, IL-15). MSC terlibat dalam regenerasi jaringan dan

imunomodulasi. Pada kondisi di mana konsentrasi INF- γ atau TNF- α lingkungan rendah, MSC terpolarisasi menjadi fenotip M1. Selanjutnya mengekspresikan TLR4 tingkat tinggi yang dapat berikatan dengan LPS. Kemudian, MSC M1 mengeluarkanIDO, NO, dan PGE2 dalam jumlah rendah, tetapi CXCL9, CXCL10, MIP-1a/ β dalam jumlah tinggi, dan terjadilah pengaturan dan ekspresi sel-sel T yang dikenal dengan *Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted* (RANTES). Kondisi ini mengaktifkan sel T0 menjadi sel T sitotoksik dengan ekspresi CCR5 dan CXCR3 yang tinggi. Dalam loop umpan balik negatif, sel T sitotoksik teraktivasi mengeluarkan IFN- γ dan TNF- α tingkat tinggi untuk memulai jalur anti-inflamasi MSC. Selain itu, MSCs M1 menstimulasi monosit menjadi fenotipe M1 (CD86 positif), yang mengeluarkan IFN- γ dan TNF- α tingkat tinggi ke lingkungan. MSC memiliki sifat imunogenisitas yang sangat kecil. MSC memiliki ekspresi HLA-I yang rendah, tetapi meningkat setelah terpapar INF- γ . MSC juga memiliki ekspresi HLA-II yang rendah. MSC juga kurang berespons terhadap antigen spesifik karena kurangnya molekul ko-stimulan CD80 dan CD86. MSC mengekspresikan antigen HLA-I nonspesifik, yang terlibat dalam proses tolerogenik yang terjadi pada antarmuka janin-ibu: HLA-G, HLA-G5 (induksi sel T regulator dan penekanan produksi INF- γ dari sel NK), HLA-E, dan HLA-F. WJMSC menunjukkan ekspresi antigen HLA-G yang lebih tinggi dibandingkan dengan jenis MSC lainnya. MSC memiliki potensi proliferasi yang tinggi dan multiarah secara *in vitro*. Sel-sel ini secara spontan bermigrasi ke area cedera. MSC menghasilkan komponen matriks ekstraseluler: kolagen tipe I, III, IV, dan VI; fibronectin; laminin; hyaluronan; dan proteoglikan. Komponen-komponen ini menekan proliferasi limfosit T setelah transplantasi. Tidak ada antibodi terhadap protein permukaan MSC. Dengan adanya MSC, limfosit yang terstimulasi mitogen tidak berproliferasi. Transplantasi MSC tidak menginduksi toleransi terhadap antigen HLA pada sel induk yang diberikan.

MSC memiliki dampak yang luas pada sel T. Sel ini menghambat proliferasi sel T sebagai respons terhadap mitogen, anti-CD3, anti-CD28, atau alloantigen. MSC menginduksi energi sel T naif, menginduksi ekspansi sel regulator T, dan menghambat ekspresi CD25 dan CD69 yang berakibat penghambatan aktivasi. MSC juga menghambat alloreaktivasi sel T sitotoksik. Efek imunomodulator MSC dikondisikan oleh lingkungan sel. Ketika konsentrasi INF- γ atau TNF- α tinggi, MSC terpolarisasi menjadi fenotip M2 dan mengekspresikan TLR3 di mana dsRNA dapat diikat. Kemudian, MSCs M2 mengeluarkanIDO, NO, PGE2, HGF, dan TGF- β dalam jumlah besar. Faktor

TGF- β , PGE2, dan sHLA-G mengaktivasi sel T0 menjadi sel T regulator (CD4, CD25, FoxP3 positif). Selain itu,IDO dan PGE2 yang disekresikan oleh MSCs M2 merangsang monosit menjadi fenotip M2 (CD206 dan CD163 positif), yang pada gilirannya mengeluarkan sitokin anti-inflamasi (IL-6, IL-10, dan CCL-18). Diferensiasinya MSC menjadi osteoblas digunakan dalam pengobatan osteonekrosis dan osteogenesis imperfekta. MSC dapat digunakan dalam rekonstruksi tulang rawan, misalnya hidung, telinga, atau trakea. Setelah transplantasi, MSC mempercepat pemulihan hematopoietik pada kanker hematopoietik. MSC juga mempercepat pemulihan hematopoietik pada kanker non-hematopoietik, seperti kanker payudara. MSC banyak digunakan dalam ortopedi: implantasi endoprostesis bersama dengan MSC dan hidroksiapatit mempercepat regenerasi tulang. Faktor trofik yang disekresikan oleh MSC mempunyai efek menguntungkan pada sistem saraf pusat, sehingga menjadikan terapi berbasis MSC sebagai kandidat yang cocok untuk pengobatan cedera SSP dan penyakit neurodegeneratif. Mengingat data ilmiah terkini, sekretom MSC terbukti menunjukkan pengaruh langsung dan tidak langsung terhadap kelangsungan hidup dan diferensiasi neuron dan glial, regenerasi saraf tepi, dan potensi untuk menginduksi pertumbuhan neurit. Di satu sisi, eksosom MSC memiliki sifat imunomodulator dan dapat berdampak pada makrofag tipe M2 pada sumsum tulang belakang yang cedera. Pada iskemia ekstremitas bawah, transplantasi MSC dapat menghasilkan peningkatan vaskularisasi. Bila digunakan MSC pada luka yang sulit disembuhkan dapat mengakibatkan rekonstruksi kulit dan penutupan luka. MSC juga digunakan untuk mengobati kardiomiopati atau infark miokard. Mekanisme kerja MSC pada penyakit kardiovaskular diduga melalui kontak langsung pada sel-sel. (penyelamatan rantai pernapasan dan stimulasi diferensiasi). MSC langsung berdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan sel otot polos. MSC diperkirakan juga dapat berdiferensiasi menjadi sel endotel. Manfaat MSC pada penyakit jantung telah dibuktikan oleh banyak uji praklinis dan klinis. MSC juga menghambat peradangan melalui aksi penyakit *anti-graft-versus-host*. MSC sudah digunakan secara luas dalam pengobatan penyakit graft-versus-host akut (GvHD) yang resisten terhadap steroid karena sifat immunosupresifnya dan juga dengan menyembuhkan kerusakan epitel usus; namun dalam kasus transplantasi sumsum tulang dengan ketidakcocokan antigen, MSC donor dapat menginduksi GvHD kronis melalui interaksi dengan sel T inang. Prochymal pertama kali disetujui oleh Food and Drug Administration untuk GvHD dan terdiri atas BM-MS; digunakan pada

pasien yang tidak responsif terhadap steroid dan agen immunosupresif lainnya. Obat lain yang berbahan dasar MSC—Alofisel—merupakan sel induk turunan adiposa telah disetujui oleh Badan Obat Eropa untuk fistula perianal kompleks. Kedua obat ini bersifat alogenik dan berasal dari individu dewasa yang sehat (Tabel 7.1).

Tabel 7.1 Produk MSC yang telah disetujui global (Globally approved MSC products)

Nama Produk	Indikasi	Negara	Tipe MSC
Queencell (Anterogen Co., Ltd.)	Subcutaneous tissue defects	South Korea (2010)	Autologous AT-MS
Cellgram-AMI (Pharmnicell Co., Ltd.)	Acute myocardial infarction	South Korea (2011)	Autologous human BM-MS
Cartistem (Medipost Co. Ltd.,)	Knee articular cartilage defects	South Korea (2012)	Allogeneic human (UC-MS)
Cupistem (Anterogen Co., Ltd.)	Crohn’s fistula	South Korea (2012)	Autologous human AT-MS
Porchymal (Osiril Therapeutics Inc.) Remestencil-L (Mesoblas Ltd.)	GvHD	Canada (2012) New Zealand (2012)	Allogeneic human BM-MS
NeuroNata-R (Corestem Inc.)	Amyotrophic lateral sclerosis	South Korea (2014)	Autologous human BM-MS
Tencell HS (JCR Pharmaceuticals)	GvHD	Japan (2015)	Allogeneic human BM-MS
Stempeucel (Stempeutics Research PVT)	Critical limb ischemia	India (2016)	Allogeneic human BM-MS
Stemirac (Nipro Corp.)	Spinal cord injury	Japan (2018)	Autologous human BM-MS
Alofisel (TiGenix NV/Takeda)	Complex perinatal fistulas in Crohn’s disease	Europe (2018)	Autologous human AT-MS

Potensi regeneratif MSC masih dikaji secara intensif. Terdapat spektrum sekretom MSC yang luas untuk dieksplorasi guna memperluas penerapannya dalam pengobatan regeneratif. Ada banyak tantangan dan pertimbangan translasi dalam penggunaan klinis MSC, di antaranya: karakteristik donor MSC (usia, jenis kelamin, status kesehatan), sumber jaringan (tali pusat, jaringan adiposa, sumsum tulang), variabel produksi MSC (isolasi dan ekspansi), metode, kondisi kultur, kriopreservasi, pendekatan perbankan), pemberian MSC (populasi pasien, rute pemberian, dosis, frekuensi dosis, interval pemberian dosis, penggunaan biomaterial), dan penerima (variabilitas pasien, tingkat keparahan penyakit, faktor imun, sitotoksitas pejamu, dan respons penerima). Semua variabel di atas perlu dipertimbangkan dalam konteks penerapan terapi berbasis sel.

8. IMUNOMODULATOR

Imunomodulasi adalah proses memodulasi sistem kekebalan tubuh, telah muncul sebagai suatu pendekatan baru yang menjanjikan untuk pengobatan berbagai penyakit, termasuk gangguan autoimun, kanker, penyakit menular, dan penyakit lainnya. Pengembangan obat baru dan imunomodulator di masa depan, menekankan peran presisi dalam pengobatan kanker, pengelolaan penyakit menular, pengobatan gangguan autoimun dan inflamasi.

Imunomodulasi mempunyai arti penting dalam pemeliharaan kesehatan, karena melibatkan manipulasi sistem kekebalan tubuh untuk mencapai target terapi. Sistem kekebalan tubuh memainkan peran penting dalam melindungi tubuh terhadap infeksi, patogen, dan sel abnormal. Disregulasi respons imun dapat menyebabkan autoimun penyakit, alergi, dan kanker. Intervensi imunomodulator bertujuan untuk memulihkan atau memodulasi fungsi kekebalan tubuh, menawarkan manfaat terapeutik potensial.

Banyak obat yang diperuntukan pada gangguan sistem organ, ditemukan dapat memodulasi sistem imun sehingga dapat digunakan untuk indikasi baru. Selain itu, para peneliti secara aktif mengeksplorasi agen-agen baru yang dapat memodulasi respons imun secara selektif sehingga pengobatan bisa efektif. Dengan memahami kompleksitasnya sistem kekebalan tubuh dan mengembangkan terapi inovatif, profesional kesehatan dapat memberikan pengobatan yang lebih presisi sehingga outcome dan kualitas hidup pasien dapat dicapai.

Prinsip dan Mekanisme Imunomodulasi

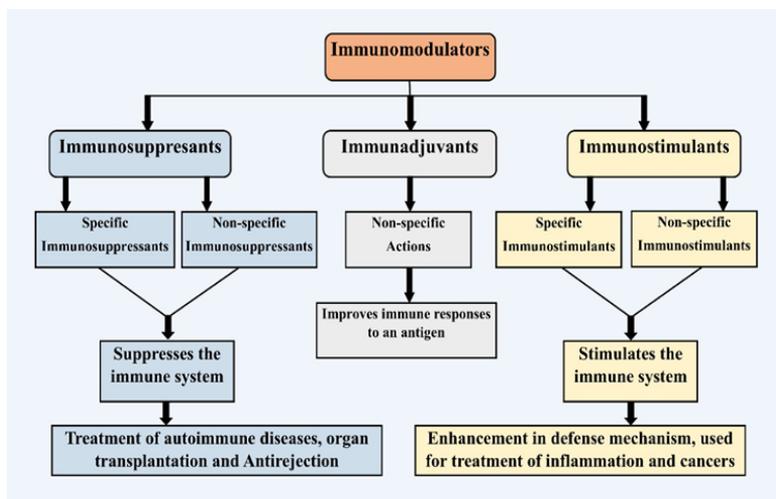
Imunomodulasi melibatkan manipulasi sistem kekebalan tubuh untuk mencapai target terapeutik dengan memulihkan atau memodulasi respons imun. Memahami prinsip-prinsipnya dan mekanisme imunomodulasi sangat penting untuk mengembangkan pengobatan yang efektif untuk berbagai penyakit. Imunomodulasi memiliki beberapa prinsip, di antaranya homeostasis, spesifitas, plastisitas, dan konstektual efek. Penggunaan imunomodulator bertujuan memulihkan keseimbangan atau homeostasis sistem kekebalan tubuh, yang bisa terganggu pada penyakit seperti gangguan autoimun atau alergi. Imunomodulator memodulasi respons imun bawaan dan adaptif untuk mencapai reaksi imun yang sesuai. Tergantung pada penyakit yang akan diobati, intervensi imunomodulator dapat ditargetkan

pada populasi sel imun tertentu, pada pesinyalan jalur, atau sitokin. Spesifitas memungkinkan terapi yang spesifik dan memodulasi respons imun secara selektif sambil meminimalkan efek di luar target. Sistem kekebalan tubuh memiliki tingkat plastisitas yang tinggi, artinya dapat beradaptasi dan mengubah responsnya. Imunomodulator memanfaatkan plastisitas ini untuk memodifikasi reaksi imun dalam respons terhadap berbagai stimulus atau kondisi penyakit. Intervensi imunomodulator bisa mempunyai dampak yang berbeda-beda tergantung pada konteks apa imunomodulator ini diterapkan. Misalnya, agen imunomodulator yang sama dapat meningkatkan peradangan pada satu kondisi penyakit tertentu, sementara menekannya di kondisi lain. Oleh karena itu perlu mempertimbangkan konteks penyakit.

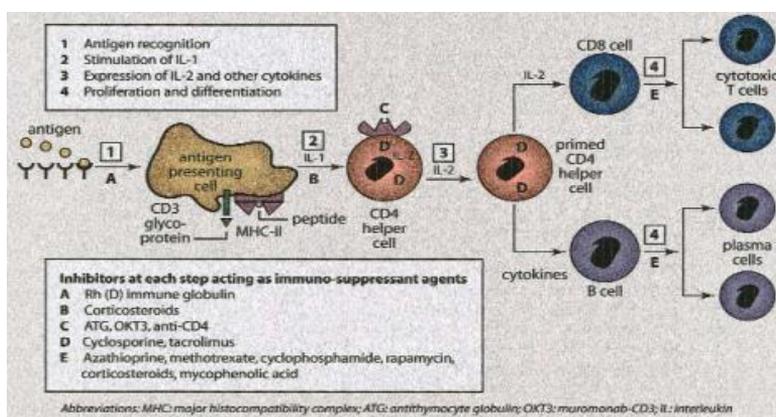
Secara umum, imunomodulator memodulasi respons imun melalui berbagai mekanisme, di antaranya: menekan (supresi), menstimulasi, modulasi sel-sel sistem imun, modulasi sitokin, dan induksi toleransi sistem imun. Imunomodulasi dapat menekan respons imun untuk mengurangi peradangan atau mencegah kerusakan yang dimediasi oleh respons imun misalnya melalui inhibisi sitokin-sitokin pro-inflamasi, inhibisi aktivasi sel-sel sistem imun, atau dengan menginduksi sel T regulator (Treg) yang menekan reaksi kekebalan berlebihan. Imunomodulator yang bekerja mensupresi ini berguna untuk mengendalikan penyakit autoimun dan untuk menghindari reaksi penolakan cangkok organ. Sebaliknya, imunomodulator juga bisa menstimulasi respons imun untuk meningkatkan fungsi kekebalan tubuh. Hal ini dapat dicapai dengan menstimulasi aktivasi dan proliferasi sel imun, seperti sel T atau sel pembunuh alami (sel NK), atau dengan meningkatkan produksi sitokin atau antibodi tertentu. Imunomodulator dengan kerja ini antara lain diperlukan untuk penyakit infeksi, kanker, dan penyakit kronis. Mekanisme kerja berikutnya dari imunomodulator adalah modulasi sel-sel sistem imun. Imunomodulator dapat secara langsung menargetkan sel kekebalan untuk memodulasi fungsinya. Misalnya, antibodi monoklonal yang dapat berikatan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel tertentu, seperti molekul-molekul imun checkpoint, untuk mengatur aktivitas sel imun tersebut. Imunomodulator juga dapat memodulasi sitokin. Sitokin merupakan molekul-molekul komunikator yang memainkan peran penting dalam regulasi kekebalan tubuh, dan imunomodulator dapat memodulasi produksi atau pensinyalan sitokin. Kerja imunomodulator bisa memblokir atau meningkatkan produksi sitokin tertentu, mengubah interaksinya dengan

reseptor, atau memodulasi keseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Mekanisme penting lainnya dari imunomodulator adalah induksi toleransi. Imunomodulasi dapat menginduksi toleransi imun, khususnya dalam konteks penyakit autoimun atau transplantasi organ. Mekanisme kerja ini melibatkan induksi toleransi imun terhadap antigen yang berasal dari diri sendiri (*self-antigen*) atau jaringan yang ditransplantasi dengan cara menginduksi energi atau menghilangkan keberadaan sel imun autoreaktif.

Secara umum, kerja imunomodulator dapat diringkas sebagai berikut.



Gambar 8.1 Klasifikasi imunomodulator dan cara kerja (Sumber: Behl dkk., 2021)



Gambar 8.2 Tempat imunomodulasi

Keterangan: Langkah-langkah respons antibodi dan imunitas seluler terhadap antigen (seperti yang mungkin terlibat dalam penyakit autoimun) diberi nomor pada gambar. Contohnya berbeda imunomodulator yang dapat menekan langkah-langkah ini ditunjukkan dalam huruf.

Langkah-langkah di mana antibodi dan imunitas seluler memberi respons terhadap antigen (seperti yang mungkin terlibat dalam penyakit autoimun) diberi nomor pada gambar. Contoh imunomodulator yang dapat menekan langkah-langkah ini ditunjukkan dalam huruf. Misalnya: (A) Globulin imun Rh(D) mencegah stimulasi sel penyaji antigen dengan menempel pada sel darah merah (Langkah 1). Kortikosteroid (B) menurunkan reaktivitas sel CD4+ pada sel penyaji antigen pada Langkah 2. Antibodi anti-sel T (C) menonaktifkan sel-sel T CD4+ (Langkah 3). Imunofilin bekerja di dalam sel (sel T CD4+ dan CD8+ teraktivasi) untuk mengurangi status aktivasinya (Langkah 3). Antimetabolit dan obat lain mengganggu fungsi efektor sel T CD8+ sitotoksik dan sel B teraktivasi yang menyebabkan penyakit autoimun, misalnya (Langkah 4).

Peran Imunomodulasi pada Penyakit Autoimun

Imunomodulasi berperan penting dalam manajemen dan pengobatan penyakit autoimun. Penyakit autoimun muncul ketika sistem kekebalan tubuh salah menargetkan dan menyerang jaringan dan organ yang sehat, menyebabkan peradangan kronis dan kerusakan jaringan. Intervensi imunomodulator pada kondisi ini bertujuan untuk mengembalikan keseimbangan dan mengatur respons imun untuk mencegah atau meringankan gejala penyakit autoimun. Peran imunomodulator pada beberapa jenis penyakit autoimun adalah sebagai berikut.

1. Imunomodulator untuk Arthritis Reumatoid (RA)

Penggunaan imunomodulator untuk RA - penyakit inflamasi kronis yang terutama menyerang sendi, telah menunjukkan hasil yang signifikan. Obat antirematik yang memodifikasi penyakit (*Disease modifying anti-rheumatic drugs/DMARDs*), seperti metotreksat, sulfasalazine, dan agen biologis seperti penghambat tumor nekrosis faktor (TNF), biasanya digunakan untuk memodulasi respons imun pada RA. Obat-obat ini sasarannya adalah sel imun tertentu, seperti sel T dan sel B, atau sitokin yang terlibat dalam proses inflamasi, dan bekerja dengan mengurangi peradangan sendi dan mencegah kerusakan lebih lanjut.

2. Imunomodulator untuk Lupus Eritematosus Sistemik

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang kompleks yang memengaruhi banyak sistem organ. Penggunaan imunomodulator untuk LES berfokus pada pengurangan produksi

autoantibodi dan menekan aktivasi sel-sel imun. Obat yang digunakan antara lain kortikosteroid yang menekan respons imun, agen immunosupresif seperti siklofosfamid atau mikofenolat mofetil, dan yang lebih baru adalah terapi biologis yang bertarget, seperti belimumab, yang secara khusus menargetkan faktor pengaktivasi sel B (BAFF).

3. Imunomodulator untuk *Multiple Sclerosis*

Multiple Sclerosis (MS) adalah penyakit autoimun ditandai dengan kerusakan yang dimediasi imun pada pusat sistem saraf. Penggunaan imunomodulator untuk MS bertujuan untuk memodulasi respons imun dengan mengurangi peradangan dan menekan aktivitas sel imun. Terapi pengubah penyakit (*Disease-modifying therapies /DMT*), termasuk interferon-beta dan antibodi monoklonal seperti natalizumab atau okrelizumab, digunakan untuk memodifikasi perjalanan penyakit, mengurangi kekambuhan, dan memperlambat perkembangan kecacatan.

4. Imunomodulator untuk *Inflammatory Bowel Disease* (IBD)

Inflammatory Bowel Disease (IBD) seperti penyakit Crohn dan kolitis ulseratif, ditandai dengan peradangan kronis pada saluran cerna. Intervensi imunomodulator pada IBD bertujuan untuk mengurangi peradangan usus dan mengatur respons imun. Obat-obatan seperti kortikosteroid, tiopurin, dan agen biologis menargetkan TNF atau sitokin inflamasi lainnya digunakan untuk memodulasi respons imun dan mengontrol aktivitas penyakit. Obat-obatan ini menggambarkan peran imunomodulasi dalam penyakit autoimun, yang tujuannya adalah mengatur respons imun dengan mengurangi peradangan, mencegah kerusakan jaringan, dan meningkatkan *outcome* penderita.

Pemilihan imunomodulator juga merupakan hal yang penting, di antaranya harus memperhatikan jenis penyakit autoimun yang diderita, tingkat keparahannya, dan faktor penderita. Perlunya terapi kombinasi, regimen pengobatan yang disesuaikan, dan pemantauan berkelanjutan sering kali dilakukan untuk mengoptimalkan pengelolaan penyakit autoimun.

5. Imunomodulator untuk Transplantasi Organ

Imunomodulator juga berperan penting dalam mencegah reaksi penolakan dan pengelolaan organ cangkok. Transplantasi melibatkan transfer organ, jaringan, atau sel dari donor ke penerima, dan sistem

kekebalan penerima mengenali yang ditransplantasikan sebagai benda asing, dan memicu respons imun yang dapat menyebabkan reaksi penolakan organ yang ditransplantasi. Penggunaan imunomodulator pada kondisi ini bertujuan untuk memodulasi dan mengatur respons imun untuk meningkatkan penerimaan organ yang dicangkok sambil meminimalkan risiko penolakan. Beberapa contoh imunomodulator yang digunakan dalam transplantasi dan penolakan graft, di antaranya dengan menggunakan obat immunosupresif, terapi induksi, induksi toleransi imun, blokade kostimulasi, dan terapi berbasis sel.

Obat Immunosupresif

Imunosupresif adalah imunomodulator yang digunakan dalam transplantasi. Obat ini bekerja dengan menekan sistem imun untuk mencegah reaksi penolakan terhadap organ atau jaringan yang ditransplantasikan. Immunosupresif yang biasa digunakan termasuk inhibitor kalsineurin (misalnya, siklosporin, takrolimus), kortikosteroid (misalnya prednison), dan antimetabolit (misalnya, mikofenolat mofetil, azatioprin). Obat-obatan ini menghambat aktivasi sel-sel sistem imun dan produksi sitokin serta mengurangi respons tubuh terhadap organ cangkok.

Terapi Induksi

Terapi induksi melibatkan penggunaan agen immunosupresif yang kuat segera setelah transplantasi untuk menekan respon imun dan mencegah reaksi penolakan akut. Globulin anti-thymosit (ATG) atau antagonis reseptor interleukin-2 (misalnya, basiliximab) adalah agen penginduksi yang umum digunakan. Obat-obat ini berinteraksi secara spesifik dengan sel imun atau reseptor untuk menghambat respons imun dan mengurangi risiko penolakan akut.

Induksi Toleransi

Induksi toleransi bertujuan untuk membangun toleransi imun terhadap organ yang ditransplantasikan yang memungkinkan penerimaan jangka panjang tanpa perlu terus menerus menggunakan immunosupresi. Pendekatan penggunaan chimerisme sedang dijajaki dalam rangka menginduksi toleransi imun dan mengurangi risiko penolakan cangkok organ. Pendekatan ini berupa transfer sel induk hematopoietic dari donor organ atau terapi dengan sel T regulator (Treg).

Blokade Kostimulasi

Kostimulasi merupakan tahap penting dalam aktivitas sel-sel T. Tanpa kostimulasi, sel T tidak akan aktif untuk mengeliminasi organ cangkok. Dengan memblok kostimulasi, interaksi antara sel penyaji antigen dan sel T, yang diperlukan untuk aktivasi dan proliferasi sel T tidak akan terjadi. Pendekatan ini menargetkan molekul seperti CD80/86 (misalnya, abatacept) atau CD40/CD154 (misalnya, belatacept) untuk menghambat aktivasi sel T dan menekan respons imun terhadap organ cangkok.

Terapi Berbasis Sel

Terapi berbasis sel, seperti *mesenchymal stem cells* (MSC) atau sel-sel T regulator (Treg), telah menunjukkan harapan besar dalam memodulasi respons imun dan penerimaan organ yang ditransplantasi. MSC memiliki sifat imunomodulator dan dapat menekan aktivasi sel sistem imun, sementara Treg memainkan peran penting dalam menginduksi toleransi kekebalan tubuh. Sel-sel ini bisa saja disuntikkan ke penerima transplantasi untuk memodulasi respons kekebalan dan meningkatkan penerimaan terhadap organ yang ditransplantasi.

Regimen yang Mendorong-Toleransi: *Tolerance-Promoting Regimens*

Berbagai upaya untuk menginduksi toleransi sedang diteliti, termasuk penggunaan imunomodulator tertentu, seperti rapamycin atau penghambat kostimulasi, dalam kombinasi dengan immunosupresif yang dikurangi regimennya. Regimen ini bertujuan untuk mempertahankan penerimaan organ yang dicangkok sambil meminimalkan efek samping immunosupresi jangka panjang. Penggunaan imunomodulator dalam transplantasi bertujuan untuk mencapai keseimbangan antara mencegah reaksi penolakan dan meminimalkan risiko infeksi dan komplikasi lainnya yang berhubungan dengan penggunaan immunosupresi. Strategi pemilihan imunomodulator bergantung pada faktor-faktor seperti jenis transplantasi, risiko penolakan, dan karakteristik individu penderita.

Imunomodulasi dalam Terapi Kanker

Modulasi sistem imun telah dimanfaatkan dalam terapi kanker. Modulasi yang dimaksud adalah meningkatkan efek anti tumor sel-sel imun dan mengatasi mekanisme immunosupresif yang digunakan oleh tumor. Beberapa strategi imunomodulator yang digunakan dalam terapi kanker di antaranya

dengan menggunakan *Immune Checkpoint Inhibitors*, *Adoptive Cell Transfer*, vaksin kanker, terapi sitokin dan penggunaan imunomodulator yang bertarget.

1. *Immune Checkpoint Inhibitors* (ICI)

Immune checkpoint Inhibitors (ICI) telah memperbaiki pengobatan kanker dengan memblokir jalur penghambatan yang mengatur respons imun, seperti protein 1 (PD-1) yang berperan dalam program kematian sel dan protein sitotoksik terkait T-limfosit 4 (CTLA-4). Dengan menghambat checkpoint imun ini, ICI memungkinkan sel-sel T menghasilkan efek antitumor yang lebih kuat dan berkelanjutan. Obat-obatan golongan ini seperti pembrolizumab, nivolumab, dan ipilimumab telah menunjukkan manfaat klinis yang signifikan dalam terapi berbagai jenis kanker.

2. *Adoptive Cell Transfer*

Adoptive Cell Transfer (ACT) merupakan penyuntikan sel sistem imun, seperti *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) atau sel T yang direkayasa secara genetik ke penderita kanker. ACT dapat dikombinasikan dengan modifikasi genetik untuk meningkatkan aktivitas antitumor sel yang diinfus sel, seperti sel T yang memiliki reseptor antigen chimeric (CAR). Sel-sel ini adalah sel imun yang direkayasa yang mengenali dan menargetkan antigen tumor spesifik, menyebabkan regresi tumor dan respons yang tahan lama.

3. Vaksin kanker

Penggunaan vaksin kanker bertujuan untuk merangsang sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan menyerang sel kanker. Berbagai jenis vaksin, termasuk yang berbasis peptida, berbasis sel dendritik, dan vaksin berbasis vektor virus, sedang dikembangkan untuk menginduksi respons imun spesifik terhadap antigen terkait tumor. Vaksin dapat dikombinasikan dengan agen imunomodulator lainnya untuk meningkatkan efikasinya dan meningkatkan efek anti tumor yang berkepanjangan.

4. Terapi sitokin

Sitokin adalah zat pengatur utama kekebalan tubuh dan dapat digunakan sebagai imunomodulator pada terapi kanker. Interleukin-2 (IL-2) dan interferon-alpha (IFN- α) adalah contoh sitokin yang dapat meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel imun dan telah digunakan dalam pengobatan

kanker tertentu. Terapi IL-2, khususnya, telah menunjukkan respons klinis yang signifikan pada melanoma metastatik dan karsinoma sel ginjal.

5. Agen imunomodulator yang ditargetkan

Beberapa agen imunomodulator yang ditargetkan sedang dikembangkan untuk mengatasi efek immunosupresif spesifik yang dihasilkan oleh tumor. Misalnya, agen yang menargetkan sel T regulator (Treg), seperti antibodi anti-CTLA-4, bertujuan untuk mengurangi efek immunosupresi di lingkungan mikro tumor. Pendekatan lainnya adalah menghambat sel-sel supresor turunan myeloid (*myeloid-derived suppressor cells*/MDSCs) atau memodulasi sitokin-sitokin immunosupresif seperti *transforming growth factor-beta* (TGF- β). Imunomodulasi memberikan harapan besar untuk perbaikan *outcome* pasien kanker dengan memodulasi sel-sel imun yang terlibat dalam respons imun bawaan yang mampu mengenali dan menghilangkan sel kanker.

Intervensi Imunomodulator pada Alergi

Imunomodulator berperan penting dalam pengelolaan alergi dengan memodulasi respons imun dan mengurangi gejala yang berhubungan dengan alergi. Gangguan alergi, seperti rinitis alergi, asma, dan atopik dermatitis, akibat respons imun yang berlebihan terhadap suatu zat yang tidak berbahaya, yang dikenal sebagai alergen. Imunomodulator digunakan untuk mengatur sistem kekebalan tubuh, mengurangi peradangan, dan mengobati gejala alergi. Imunomodulator utama yang digunakan dalam pengobatan gangguan alergi adalah sebagai berikut.

1. Imunoterapi alergen spesifik

Imunoterapi alergen-spesifik (*Allergen-specific Immunotherapy*/AIT), umumnya dikenal sebagai suntikan alergi (*allergy shots*), meliputi penyuntikan alergen dengan dosis bertingkat secara bertahap dengan tujuan untuk menurunkan kepekaan sistem kekebalan tubuh dan menginduksi toleransi imun. AIT dapat diberikan secara subkutan atau tetes/tablet sublingual. Terapi ini memodifikasi respons imun, menggesernya dari fenotip alergi ke keadaan yang lebih toleran. AIT telah menunjukkan kemanjuran jangka panjang dalam mengurangi gejala dan penggunaan obat pada alergi rinitis dan asma.

2. Terapi biologis

Terapi biologis menargetkan secara spesifik molekul atau sel yang terlibat dalam respons alergi. Antibodi monoklonal, seperti omalizumab dan dupilumab, telah menunjukkan kemanjuran masing-masing pada asma alergi dan dermatitis atopik. Omalizumab menargetkan imunoglobulin E (IgE), mengurangi pengikatannya terhadap alergen dan menekan respons alergi. Dupilumab memblokir interleukin-4 (IL-4) dan pensinyalan interleukin-13 (IL-13), sitokin utama yang terlibat dalam peradangan akibat alergi.

3. Obat antiinflamasi

Obat-obat antiinflamasi seperti kortikosteroid, biasanya digunakan untuk mengontrol peradangan pada alergi. Obat-obat ini bekerja dengan menekan respons imun, mengurangi inflamasi, dan meringankan gejala alergi. Kortikosteroid inhalasi adalah andalan pengobatan untuk asma alergi, sedangkan kortikosteroid topikal digunakan pada dermatitis atopik. Obat-obat ini memodulasi respons imun dan meringankan gejala.

4. Agen imunomodulator

Beberapa agen imunomodulator seperti siklosporin dan metotreksat, telah digunakan dalam gangguan alergi yang parah yang tidak responsif terhadap pengobatan konvensional. Obat-obat ini memodulasi fungsi sel imun dan mengurangi inflamasi.

5. Probiotik

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bermanfaat dalam kesehatan, telah menunjukkan harapan dalam memodulasi respons imun dan memperbaiki gejala alergi. Probiotik dapat memodulasi fungsi sel imun, memulihkan keseimbangan mikrobiota usus, dan meningkatkan toleransi imun. Probiotik telah digunakan pada rinitis alergi, dermatitis atopik, dan alergi asma, dengan hasil yang bervariasi.

Imunomodulator merupakan *tools* yang berharga dalam pengelolaan gangguan alergi. Imunomodulator memengaruhi berbagai aspek penting dalam terapi alergi, mulai dari desensitisasi dan induksi toleransi terhadap sel-sel imun sampai dengan kontrol inflamasi.

Efek Imunomodulator Obat yang Ada dan Implikasi Terapeutiknya

Obat-obat yang awalnya tidak dikembangkan sebagai agen imunomodulator telah ditemukan memiliki efek imunomodulator, memberikan implikasi potensi terapeutik pada berbagai kondisi penyakit. Obat-obat tersebut antara lain:

1. Statin

Statin digunakan untuk mengatasi kadar kolesterol yang tinggi, terbukti memiliki sifat imunomodulator dengan mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan respons anti-inflamasi. Obat ini telah diteliti potensinya dalam mengurangi peradangan dan meningkatkan *outcome* penderita penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis dan sklerosis multipel.

2. Antiinflamasi Nonsteroid (NSAID)

NSAID seperti aspirin dan ibuprofen dengan khasiat utama sebagai analgesik dan agen anti inflamasi, ditemukan memiliki sifat imunomodulator. Efek anti inflamasinya terjadi melalui penghambatan produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin. NSAID ini sudah diuji potensinya sebagai imunomodulator pada penyakit inflamasi usus dan gangguan autoimun.

3. Metformin

Metformin sering diresepkan untuk tatalaksana diabetes tipe 2, juga memiliki efek imunomodulator. Obat ini dapat memodulasi fungsi sel imun dan mengurangi peradangan kronis. Metformin telah diteliti potensinya dalam pengobatan kanker, karena dapat meningkatkan efek antitumor sel-sel imun dan meningkatkan *outcome* penderita kanker tertentu.

4. Glukokortikoid

Glukokortikoid seperti prednison dan deksametason, merupakan anti inflamasi dan immunosupresif yang ampuh. Obat ini dapat memodulasi aktivitas sel imun dan menekan respons imun. Glukokortikoid umumnya digunakan dalam pengobatan penyakit autoimun, reaksi alergi, dan kondisi peradangan

5. Antihistamin

Antihistamin seperti cetirizine dan loratadine, terutama digunakan untuk meringankan gejala alergi dengan menghalangi aksi histamin. Selain efek anti alerginya, beberapa antihistamin ditemukan memodulasi respons imun. Obat-obat ini dapat memengaruhi fungsi sel imun dan produksi sitokin, yang berpotensi digunakan untuk mengatasi penyakit yang dimediasi kekebalan tubuh.

6. Inhibitor Pompa Proton (PPI)

Inhibitor pompa proton (PPI) seperti omeprazole dan pantoprazole, umumnya digunakan untuk mengurangi produksi asam lambung dalam kondisi seperti penyakit gastroesophageal reflux (GERD) dan tukak lambung. PPI memiliki efek imunomodulator dengan cara memengaruhi fungsi sel imun dan mengubah profil sitokin. Efek ini mempunyai implikasi terhadap kondisi inflamasi dan infeksi tertentu. Efek imunomodulator spesifik obat ini dan implikasi terapeutiknya bervariasi bergantung pada konteks penyakit dan kondisi pasien. Oleh karena itu masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan mekanisme dan mengoptimalkan penggunaannya sebagai agen imunomodulator.

Modulasi Sistem Imun sebagai Target Penemuan Obat Baru

Modulasi sistem imun menawarkan peluang terapi potensial untuk berbagai penyakit dan merupakan target yang menjanjikan untuk penemuan obat baru. Sistem imun berperan penting dalam menjaga homeostatis dan melindungi tubuh terhadap patogen, namun disregulasinya dapat menyebabkan timbulnya penyakit autoimun, peradangan kronis, dan respons imun yang tidak memadai terhadap kanker atau infeksi. Menargetkan komponen sistem imun tubuh dan prosesnya melalui intervensi obat menawarkan potensi untuk mengembalikan keseimbangan kekebalan tubuh dan meningkatkan *outcome* terapi. Beberapa pendekatan terkait modulasi sistem imun adalah sebagai berikut.

1. Modulasi sitokin

Sitokin adalah protein kecil yang memediasi komunikasi antar sel imun dan mengatur respons imun. Memodulasi aktivitas sitokin, seperti menghambat sitokin pro inflamasi atau meningkatkan sitokin anti inflamasi, dapat menjadi target untuk mengobati penyakit autoimun, kondisi peradangan kronis, dan kanker tertentu. Antibodi monoklonal

misalnya yang menargetkan TNF- α telah berhasil digunakan untuk mengobati penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis dan penyakit radang usus.

2. *Immune checkpoint blockade*

Immune checkpoint adalah molekul yang mengatur respons imun, mencegah aktivasi berlebihan dan memelihara *self-tolerance*. Namun, beberapa jenis kanker membajak *immune checkpoint* ini untuk menghindari terdeteksi oleh sel-sel sistem imun. Inhibitor molekul-molekul ini seperti antibodi menargetkan PD-1 (protein pemrogram kematian sel) atau protein sitotoksik terkait T-limfosit 4 (CTLA-4), dapat menghindari kontrol pada sistem imun dan meningkatkan efek anti tumor. Inhibitor ini telah efektif digunakan dalam berbagai jenis kanker, termasuk melanoma, kanker paru-paru, dan kanker kandung kemih.

3. Molekul kecil imunomodulator: *Immunomodulatory small molecules*

Molekul kecil bisa dirancang untuk menargetkan jalur pensinyalan tertentu atau molekul yang terlibat dalam respons imun. Misalnya, inhibitor Janus kinase (JAK), telah dikembangkan untuk mengganggu jalur pensinyalan yang menstimulasi peradangan pada penyakit seperti arthritis reumatoid dan psoriasis. Demikian pula dengan inhibitor *Bruton's tyrosine kinase* (BTK), efektif dalam pengobatan keganasan sel B dan gangguan autoimun.

4. Vaksin dan adjuvants

Vaksin adalah agen imunomodulator konvensional yang sudah digunakan sejak zaman dulu yang menstimulasi sel-sel sistem imun untuk mengenali dan merespons patogen tertentu. Kemajuan dalam teknologi vaksin, seperti penggunaan vaksin berbasis mRNA, telah memperluas potensi modulasi sistem imun untuk melawan penyakit menular dan kanker [70]. Bahan yang meningkatkan respons imun terhadap vaksin yang dikenal sebagai adjuvant, juga menjadi target pengembangan obat untuk meningkatkan efektivitas vaksin. Adjuvant seperti aluminium hidroksida berperan meningkatkan imunogenisitas imunogen vaksin. Adjuvant bekerja antara lain memperpanjang waktu tinggal imunogen dalam tubuh melalui pembentukan granuloma, dapat menstimulasi limfosit secara nonspesifik.

5. Terapi berbasis sel

Terapi berbasis sel, seperti *adoptive cell transfer* dan *chimeric antigen receptor (CAR) T Cell*, bertujuan memanfaatkan kemampuan sel-sel imun untuk menghancurkan sel kanker. Terapi ini memodifikasi dan memprogram ulang sel-sel kekebalan tubuh untuk secara khusus mengenali dan mengeliminasi sel tumor, menggambarkan pendekatan pengobatan yang sangat *personalized* dan bertarget pada modulasi sistem imun.

Obat imunomodulator yang telah disetujui untuk penggunaan klinis

Imunomodulator yang telah disetujui untuk digunakan secara klinis, di antaranya adalah sebagai berikut.

1. Inhibitor *Tumor Necrosis Factor* (TNF)

Inhibitor TNF, seperti adalimumab, infliximab, dan etanercept, disetujui untuk pengobatan penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis, psoriasis, dan penyakit inflamasi usus. Obat ini memblokir aktivitas TNF, sitokin pro-inflamasi, sehingga mengurangi peradangan dan menekan respons imun.

2. Inhibitor Interleukin-1 (IL-1)

Inhibitor IL-1, seperti anakinra, canakinumab, dan riloncept, digunakan untuk mengobati kondisi seperti rheumatoid arthritis, sistemik arthritis idiopatik juvenil, dan sindrom periodik terkait cryopyrin. Obat-obatan ini memblokir aktivitas IL-1, suatu sitokin pro inflamasi yang terlibat dalam berbagai penyakit inflamasi.

3. Inhibitor Interleukin-6 (IL-6)

Inhibitor IL-6, termasuk tocilizumab dan sarilumab, disetujui untuk pengobatan penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis dan sistemik arthritis idiopatik juvenil. Obat ini berikatan dengan reseptor IL-6, menghambat sinyal IL-6 dan mengurangi peradangan.

4. Modulator sel B

Modulator sel B, seperti rituximab, ocrelizumab, dan belimumab, menargetkan sel B yang terlibat dalam respons imun. Obat-obat ini digunakan dalam pengobatan penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis, lupus sistemik eritematosus, dan multiple sclerosis. Obat-obat ini

memodifikasi respons imun dengan mengosongkan atau menghambat sel B.

5. Immune Checkpoint Inhibitors

Inhibitor immune checkpoint seperti pembrolizumab, nivolumab, dan ipilimumab, telah merevolusi pengobatan kanker. Obat-obat ini menghambat molekul-molekul *immune checkpoint* seperti PD-1 atau CTLA-4, sehingga meningkatkan respons imun anti tumor. Obat-obat ini telah terbukti efektif dalam terapi berbagai jenis kanker, termasuk melanoma, kanker paru-paru, dan kanker kandung kemih.

6. Inhibitor Janus Kinase (JAK)

Inhibitor JAK seperti tofacitinib, baricitinib, dan ruxolitinib memodulasi respons imun dengan menghambat enzim JAK yang terlibat dalam jalur pensinyalan. Inhibitor JAK ini telah disetujui untuk pengobatan klinis penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis, arthritis psoriatic, dan myelofibrosis.

Imunomodulasi sebagai Strategi Potensial untuk Penyakit Menular

Imunomodulasi merupakan strategi potensial untuk pengobatan penyakit menular. Dengan memodulasi respons imun, kemampuan tubuh untuk melawan infeksi dapat ditingkatkan atau meredam reaksi imun berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Kerja imunomodulator ini antara lain melalui:

1. Modulasi sitokin

Sitokin memainkan peran penting dalam mengkoordinasi respons imun selama infeksi. Memodulasi produksi atau aktivitas sitokin tertentu dapat membantu mengatur respons imun. Interferon- γ (IFN- γ) misalnya, telah digunakan untuk meningkatkan aktivitas antimikroba melawan patogen intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis*. Selain itu, dengan mencegah produksi sitokin pro inflamasi berlebihan, seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α) atau interleukin-6 (IL-6), mengurangi kerusakan jaringan terkait badai sitokin pada infeksi berat seperti COVID-19.

2. Agen Imunomodulator

Beberapa agen imunomodulator telah diteliti potensinya dalam penyakit menular. Glukokortikoid seperti deksametason, telah digunakan digunakan untuk menekan peradangan berlebihan pada kondisi seperti

sepsis dan COVID-19 [83]. Obat imunomodulator, seperti thalidomide dan lenalidomide, memiliki aktivitas melawan infeksi virus, termasuk HIV dan hepatitis B.

3. *Immune Checkpoint Modulation*

Jalur *Immune Checkpoint* seperti PD-1 dan CTLA-4, mengatur respons imun dan mencegah kerusakan jaringan berlebihan. Blokade jalur ini menggunakan antibodi monoklonal seperti pembrolizumab dan ipilimumab, telah terbukti efektif pada mengatasi kanker terkait infeksi papillomavirus (HPV) dan hepatitis C.

4. Vaksin sebagai Imunomodulator

Vaksin adalah salah satu imunomodulasi yang menimbulkan respons imun spesifik terhadap agen penginfeksi. Vaksin menginduksi respons imun humoral dan seluler, melindungi tubuh terhadap infeksi berikut dari patogen yang sama. Vaksin telah berhasil mencegah banyak penyakit menular, termasuk polio, campak, influenza, dan COVID-19.

5. *Personalized Immunomodulation* (Imunomodulasi yang dipersonalisasi)

Terapi imunomodulator berbasis individu (*personalize*) merupakan terapi yang menjanjikan. Memahami profil imun pasien, faktor genetik, dan karakteristik penyakit memungkinkan modulasi sistem imun yang lebih tepat sasaran. Terapi berbasis individu ini akan menghasilkan pengobatan yang lebih tepat sasaran dan efektif, meminimalkan efek samping dan mengoptimalkan *outcome* terapi. Dengan memahami kompleksitas sistem imun, peneliti dan dokter dapat merancang terapi yang sesuai dengan kebutuhan setiap pasien.

6. Terapi Kombinasi

Menggabungkan imunomodulator dengan terapeutik lain seperti kemoterapi, radiasi, atau terapi yang ditargetkan, berpotensi untuk meningkatkan *outcome* terapi. Salah satu tujuan kombinasi obat adalah untuk mencegah resistensi dan untuk meningkatkan efek.

7. Target dan Jalur Baru: Novel Targets and Pathways

Mengidentifikasi dan menargetkan *immune checkpoint*, jalur pensinyalan, atau komponen seluler yang terlibat dalam respons imun dapat memperluas manfaat imunomodulator. Berkembangnya penelitian

terkait imunologi dan teknik skrining obat baru, berpeluang menemukan target baru.

8. Mengatasi Resistensi

Resistensi terhadap terapi dengan imunomodulator dapat membatasi efikasi penggunaan jangka panjangnya. Memahami mekanisme munculnya resistensi dan strategi untuk mengatasinya sangatlah penting. Pendekatan melalui kombinatorial, rejimen pengobatan adaptif, dan modulasi sel imun adalah strategi potensial untuk mengatasi resistensi.

9. Keamanan dan Efek Samping

Penggunaan imunomodulator telah menunjukkan kemanjuran yang luar biasa, tetapi juga tidak terlepas dari efek samping yang berhubungan dengan sistem imun. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk lebih memahami dan mengurangi efek samping ini. Oleh karena itu, perlu pemantauan selama terapi untuk memastikan keselamatan pasien.

10. Tantangan Regulasi

Seiring berkembangnya terapi imunomodulator, tantangan dalam regulasi juga perlu dipertimbangkan. Pengembangan pedoman, biomarker, dan desain uji klinis yang tepat khusus untuk imunomodulasi sangat penting untuk memfasilitasi pengembangan obat dan untuk persetujuan imunomodulator baru.

11. Biaya dan Aksesibilitas

Biaya terapi imunomodulator dapat menimbulkan tantangan tersendiri dalam aksesibilitasnya. Mengembangkan strategi hemat biaya, memperbaiki proses manufaktur, dan memastikan akses yang adil terhadap produk-produk tersebut, merupakan faktor penting yang perlu dipertimbangkan untuk masa depan.

Potensi terapi dan pengembangan imunomodulator dan obat baru di masa depan.

Pengembangan imunomodulator dan penemuan obat baru berpotensi mengubah pola terapi masa depan yang dapat meningkatkan outcome pasien. Kemampuan memodulasi sistem imun tubuh membuka jalan untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk gangguan autoimun, kanker, penyakit menular, dan kondisi peradangan. Strategi tersebut di antaranya:

1. Pengobatan Presisi

Terapi imunomodulator berpotensi untuk disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien berdasarkan profil imun dan karakteristik penyakitnya. Pengobatan presisi ini akan menghasilkan pengobatan yang lebih tepat sasaran dan efektif, meminimalkan dampak buruk dan mengoptimalkan outcome terapi. Dengan memahami kompleksitas sistem imun, peneliti dan dokter dapat merancang pengobatan yang tepat untuk tiap pasien.

2. Pengobatan Kanker

Munculnya *immune checkpoint inhibitor* dan agen imunomodulator lainnya merevolusi terapi kanker. Terapi ini memanfaatkan kemampuan sistem imun dalam mengenali dan menghancurkan kanker sel. Obat-obat ini telah menunjukkan manfaat yang luar biasa dalam mengatasi berbagai jenis kanker, menginduksi remisi dan kelangsungan hidup jangka panjang bagi pasien yang sebelumnya memiliki pilihan pengobatan terbatas.

3. Penyakit Menular:

Imunomodulasi juga berperan penting dalam memerangi penyakit menular. Dengan memodulasi respons imun, dapat meningkatkan mekanisme pertahanan tubuh alami terhadap patogen. Misalnya menggunakan vaksin untuk merangsang respons imun spesifik atau penggunaan imunomodulator untuk memulihkan fungsi kekebalan pada individu dengan kekebalan tubuh yang lemah. Imunomodulator berpotensi untuk mencegah, mengobati dan penanganan penyakit menular, berkontribusi pada upaya kesehatan global.

4. Gangguan Autoimun dan Inflammatory:

Perkembangan obat imunomodulator telah mengubah pola pengobatan gangguan autoimun dan peradangan. Dengan menargetkan komponen sistem imun tertentu, imunomodulator membantu mengatur respons imun dan mengurangi inflamasi. Efek ini bermanfaat dalam pengendalian penyakit, mengurangi gejala, dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan kondisi seperti rheumatoid arthritis, psoriasis, penyakit radang usus, dan *multiple sclerosis*.

9. IMUNOMODULATOR DARI TUMBUHAN

Selain diproduksi secara sintesis, imunomodulator juga dapat diperoleh dari tumbuhan dan mikroba. Tumbuhan mengandung banyak senyawa aktif yang dapat bersifat sebagai imunomodulator. Imunomodulator diklasifikasi sebagai imunostimulasi, imunosupresif, dan immunoadjuvant. Selain menggunakan imunomodulator, imunitas dapat ditingkatkan dengan imunisasi yaitu dengan pemberian vaksin, probiotik, nutrisi yang sehat dan seimbang, serta didukung olahraga yang teratur, tidur cukup, hindari stres dan pola hidup bersih, seperti yang dapat **dilihat pada ilustrasi berikut.**

Obat, senyawa bioaktif asal tumbuhan dan produk mikroorganisme yang berkhasiat imunomodulator dapat dilihat pada Tabel berikut.

Tabel 9.1 Obat imunosupresan, senyawa imunosupresan dari tumbuhan dan bakteri

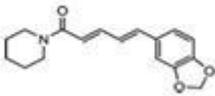
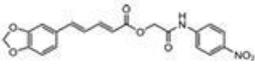
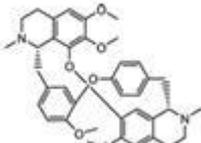
Obat	Penggunaan	Mekanisme Kerja
Kortison dan/atau prednisolone	Mengobati penyakit rheumatoid arthritis	Menurunkan migrasi leukosit ke area peradangan
Azatioprin	Digunakan dalam rheumatoid arthritis, granulomatosis dengan polyanjiitis, Crohn's Disease, Ulcerative colitis, dan antipenolakan pada cangkok organ	Menghambat Sintesis Purin pada sintesis sel darah putih sehingga mengakibatkan terjadinya supresi sistem imun
Leflunomid	Antipenolakan pada cangkok organ	Menekan Proliferasi Sel B dan Sel T
Siklofosamid	Mengobati keganasan	Menghambat proliferasi sel B dan sel T
6-Mercaptopurine	Antivirus dan antikanker	Induktor interferon
Senyawa dari Tumbuhan		
Resveratrol dan Epigallocatechin-3-gallate	Antiinflamasi, antikanker	Memblokade NF- κ B pada LPS dan PMA dan memblokade COX-2
Quercetin	Antimutagenik, neuroprotektif, antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker	Menghambat kerja COX-2 dengan menekan NF- κ B, AP-1, dan pensinyalan STAT-1 pada sitokin atau makrofag yang diaktivasi oleh LPS
Colchicine dan Capsaicin	Mengobati demam Mediterania dan <i>acute gout flare</i>	Menghambat aktivasi dan migrasi neutrophil ke area peradangan
Andrographolide	Mengobati kanker	Menghambat pertumbuhan sel kanker melalui aktivitas imunomodulator dan antiinflamasi
Senyawa dari Bakteri		
Sirolimus	Antipenolakan pada cangkok organ	Menghambat aktivasi dan proliferasi limfosit T
Mycophenolate mofetil	Antitumor	Menghambat IMDH
Cyclosporin	Antipenolakan pada cangkok organ	Menekan produksi imunoglobulin terhadap protein asing di organ baru
Tacrolimus	Antipenolakan pada cangkok organ	Menghambat limfosit

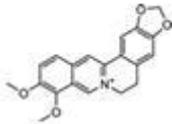
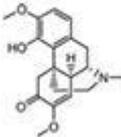
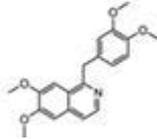
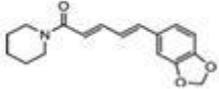
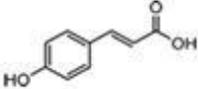
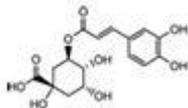
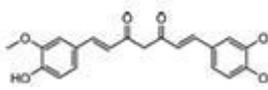
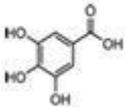
Hal yang menguntungkan dari tumbuhan adalah bahwa baik senyawa bioaktif berbobot molekul rendah seperti alkaloid (misalnya kokain, vinkristin); terpenoid (seskuiterpen lakton, diterpen, dan triterpen); fenolik (flavonoid, kumarin, dan kuinin) dan maupun berbobot molekul tinggi seperti lektin (misalnya konkanavalin A) dan polisakarida (glukan, lentinan, dan arabinogalaktan) dapat memodulasi respons imun (20, 38 mute).

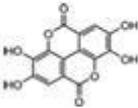
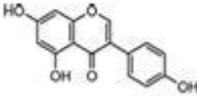
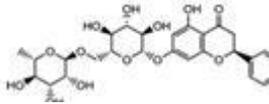
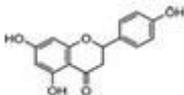
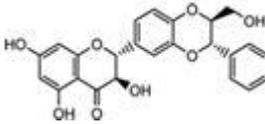
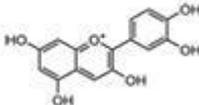
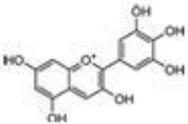
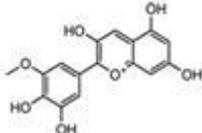
Senyawa bioaktif tumbuhan yang telah digunakan sebagai imunostimulan di antaranya kurkumin. Kurkumin merupakan suatu polifenol telah digunakan sebagai antiproliferatif, antikanker, antiangiogenik dan sebagai antioksidan. Kurkumin bekerja dengan cara meningkatkan jumlah leukosit yang merupakan sel-sel yang berperan dalam imunitas. Genistein – suatu fitoestrogen yang digunakan untuk diabetes. Senyawa bioaktif ini bekerja dengan menginduksi produksi nitrit oksida dan PGE2 dan meningkatkan resistensi insulin.

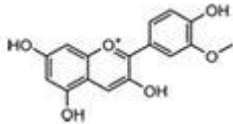
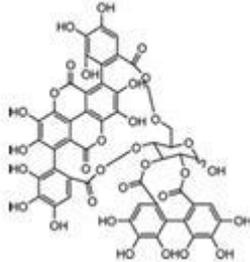
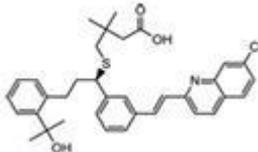
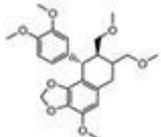
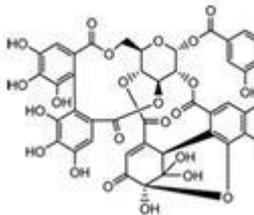
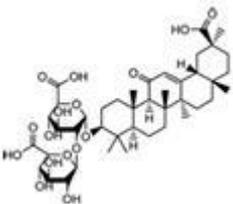
Senyawa bioaktif yang terdapat pada tumbuhan dan diketahui memiliki efek memodulasi sistem imun, dapat dilihat pada rangkuman berikut.

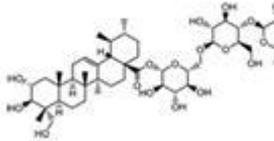
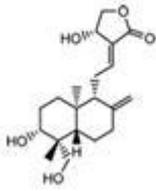
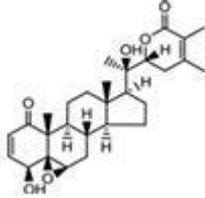
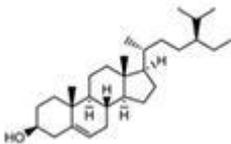
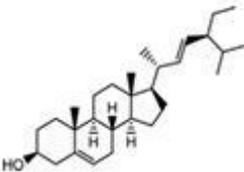
Tabel 9.2 Fitokimia Imunomodulator

Tumbuhan	Senyawa Aktif dan Struktur	Model Hewan/Cell Line	Mekanisme/Indikasi
Alkaloid			
Piper longum	Piperine 	Mencit yang diinduksi tumor oleh sel-sel ascites limfoma Dalton (DLA) dan karsinoma ascites Ehrlich (EAC)	Meningkatkan jumlah sel darah putih, selularitas sumsum tulang dan pembentukan antibodi total
Piper nigrum	N-(p-nitrophenyl) acetamide piperinoate 	Sel RAW 264.7 dan model mencit EAC eritrosit	Perbaikan pada ketidakseimbangan sitokin Th1/Th2 pada Aktivitas Anti-tumor
Stephania tetrandra	Tetrandrine 	Aktivasi mikrogliia yang diinduksi LPS	Menghambat produksi NF-κB dan memperbaiki aktivasi mikrogliia

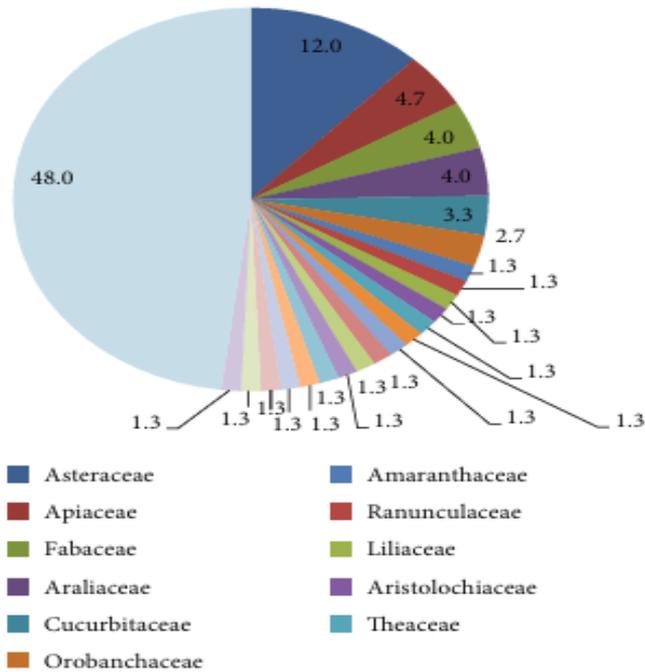
Tumbuhan	Senyawa Aktif dan Struktur	Model Hewan/ <i>Cell Line</i>	Mekanisme/Indikasi
Hydrasti canadensis	Berberine 	Luka pada paru dan usus halus yang diinduksi oleh LPS pada mencit	Penekanan kadar NO, IFN- γ dan TNF- α ; reduksi luka pada paru dan usus halus
Sinomenium acutum	Sinomenine 	Tikus jantan dewasa dan tikus Lewis yang dibiakkan secara inbred (model penolakan alograf jantung kronis)	Pencegahan penolakan cangkok jantung
Opium Alkaloid	Papaverine 	Tikus yang mengalami cedera iskemik-reperfusi serebral	Efek anti-inflamasi dan imunomodulator
Piper nigrum	Piperine 	PBMC manusia yang distimulasi oleh fitohemaglutinin	Penekanan proliferasi dan ekspresi IL-2 dan IFN- γ pada PBMC
Asam Fenolat			
Plantago major	p-coumaric acid 	PBMCs (lymphocyte transformation)	Peningkatan produksi IFN- γ dan proliferasi limfosit
	Asam klorogenat 	PBMCs (lymphocyte transformation)	Peningkatan produksi IFN- γ dan proliferasi limfosit
Curcuma longa	Curcumin 	proliferasi sel T yang distimulasi PHA, sitotoksitas sel NK, produksi sitokin oleh PBMC manusia, produksi NO pada sel makrofag tikus, RAW-264.7	Meningkatkan sitotoksitas sel NK dan menghambat produksi IL-2, NF- κ B dan NO
Anacardium occidentale, Myracrodruon urundeuva, Anogeissus leiocarpus	Asam Gallat 	Makrofag mencit BALB/c sitotoksik	Meningkatkan fagositosis, pelepasan nitrit dan meningkatkan respons imun Pengurangan infeksi dan daya infeksi makrofag

Tumbuhan	Senyawa Aktif dan Struktur	Model Hewan/Cell Line	Mekanisme/Indikasi
	Asam Ellagat 	Makrofag mencit BALB/c sitotoksik	Meningkatkan fagositosis, pelepasan nitrit dan Meningkatkan respon imun Pengurangan infeksi dan daya infeksi makrofag
Flavonoid			
Flavonoid	Genistein 	LPS-stimulated broilers	Peningkatan imunitas humoral dan mukosa; Peningkatan antibodi pada anti penyakit Newcastle, dan Anti-flu burung
	Hesperidin 	LPS-stimulated broilers	Peningkatan imunitas humoral dan mukosa; Peningkatan antibodi pada anti penyakit Newcastle, dan Anti-flu burung
Buah jeruk	Naringenin 	Makrofag J774 pada tikus yang terinfeksi dengan Chlamydia trachomatis	Menurunkan ekspresi kemokin dan sitokin
Silybum marianum	Silimarin 	Sel Limpa CD4+ dari tikus C57/Bl6	Menghambat proliferasi sel CD4+, pembentukan IFN- γ dan IL-2 serta fosforilasi p65/NF-B
Antosianin			
Prunus cerasus ledeb	Sianidin 	Tikus AIA	Penekanan pembengkakan kaki dan ekspresi sitokin
	Delfinidin 	Tikus AIA	Penekanan pembengkakan kaki dan ekspresi sitokin
	Petunidin 	Tikus AIA	Penekanan pembengkakan kaki dan ekspresi sitokin

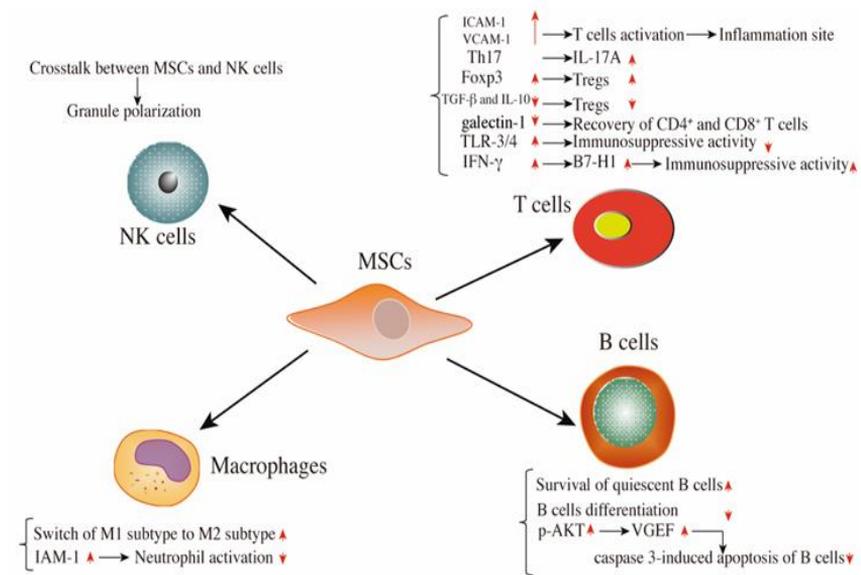
Tumbuhan	Senyawa Aktif dan Struktur	Model Hewan/ <i>Cell Line</i>	Mekanisme/Indikasi
Prunus cerasus ledeb, Blackberry	Peonidin 	Tikus AIA Platelet manusia ex-vivo	Penekanan pembengkakan kaki dan ekspresi sitokin Aktivitas antiinflamasi
Tanin dan Saponin			
Punica granatum	Punicalagin 	Model edema telinga kronis yang diinduksi PMA pada mencit Balb/c	Efek immunosupresif
Terminalia chebula	Chebulagic acid 	Sel RAW 264.7 yang distimulasi LPS	Penurunan regulasi produksi IL-2, TNF- α dan ROS
Phyllanthus amarus	Hypophyllanthin 	Sel darah merah domba menginduksi laju pembengkakan telapak kaki mencit Balb/C	Aktivitas imunomodulator
	Geraniin 	Sel darah merah domba menginduksi laju pembengkakan telapak kaki mencit Balb/C	Aktivitas imunomodulator
Glycyrrhiza glabra	Glycyrrhizin 	Sistem reduktase sitokrom P450/NADPH dari mikrosom hati tikus	Penghambatan jalur komplemen klasik

Tumbuhan	Senyawa Aktif dan Struktur	Model Hewan/ <i>Cell Line</i>	Mekanisme/Indikasi
Centella asiatica	Asiaticoside 	PBMC manusia	Peningkatan jumlah total sel darah putih dan indeks fagositosis
Terpenoid dan Sterol			
Andrographis paniculata	Andrografolid 	Sel RAW 264.7 yang memproduksi NO	Penekanan produksi NO dan iNOS
Withania somnifera	Withanolid 	Tikus galur wistar albino yang diinduksi arthritis	Penekanan jalur komplemen klasik dan hipersensitivitas
Clinacanthus nutans	B-sitosterol 	Tikus jantan C57BL/6 Tikus BALB/c yang diinduksi tumor	Penurunan proliferasi sel T dan perbaikan ketidakseimbangan aktivitas antitumor Th1 dan Th2
	Stigmasterol 	Mencit jantan C57BL/6 yang distimulasi LPS	Penurunan proliferasi sel T dan peningkatan ketidakseimbangan Th1 dan Th2

Sejumlah famili tumbuhan yang memiliki bioaktif sebagai imunomodulator diilustrasikan pada gambar berikut.



Gambar 9.1 Distribusi tumbuhan yang memiliki aktivitas imunomodulator



Gambar 9.2 Imunomodulasi yang terjadi pada respon imun alami dan dampaknya

9.1. Penelitian Terkait Imunomodulator dari Tumbuhan

Berikut diceritakan tumbuhan yang telah saya teliti khasiat imunomodulatornya dan aplikasinya pada model penyakit terkait sistem imun, seperti rheumatoid arthritis, multiple sclerosis dan lupus.

Kulit batang pule



Ekstrak air kulit batang pule [*Alstonia scholaris* (L.) R.Br] dengan dosis 50, 100 and 200 mg/kg bobot badan yang diberikan secara oral setiap hari selama 7 hari berturut-turut pada mencit BALB/c, bersifat imunostimulan dengan indeks fagositik $>1,39$. Uji pada mencit yang ditekan sistem imunnya, dosis kecil ekstrak pule (50 mg/kg bb) meningkatkan aktivitas fagosistik secara signifikan ($p < 0,01$) dan pada dosis 50 dan 100 mg/kg bb menekan penurunan aktivitas sistem imun yang diinduksi dengan prednisone. Pada uji *ex vivo*, ekstrak air pule dosis 100 mg/kg bb meningkatkan aktivitas makrofag peritoneal dalam mengeliminasi *Escherichia coli* secara signifikan ($p < 0.05$). Ekstrak air pule tidak berpengaruh pada respons imun humoral yang terlihat dari efeknya terhadap pembentukan antibodi terhadap sel darah merah domba. Pada uji DTH, dosis kecil ekstrak pule menginduksi respons imun seluler, sementara pada dosis besar menekan.

Daun kirinyuh



Daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) mengandung fenolat, flavonoid, saponin, terpenoid, tanin, dan steroid yang mendukung khasiatnya sebagai imunomodulator. Ekstrak daun kirinyuh yang diberikan pada mencit yang ditekan sistem imunnya menunjukkan efek modulasi sistem imun yang signifikan.

Akar pasak bumi



Ekstrak metanol akar pasak bumi (*Eurycoma longifolia*) pada dosis 0,65 dan 1,3 mg/kg bb mencit bersifat imunostimulan yang terindikasi dari indeks fagositik $>1,5$ pada uji bersihan karbon pada mencit BALB/c. Kedua dosis juga meningkatkan indeks organ dan dapat

menstimulasi respons imun humoral yang ditandai dengan peningkatan titer antibodi terhadap imunogen sel darah merah domba.

Daun kucing-kucingan



Pada dosis 32,5 dan 65 mg/kg bb mencit, ekstrak metanol daun kucing-kucingan (*Acalypha indica*) bersifat imunostimulan yang terindikasi dari indeks fagositik >1,5 pada uji bersihan karbon pada mencit BALB/c. Kedua dosis juga meningkatkan indeks organ dan dapat menstimulasi respons imun humoral yang ditandai dengan peningkatan titer antibodi terhadap imunogen sel darah merah domba.

Obat herbal lo han kuo



Lo han kuo merupakan obat herbal yang mengandung buah *Momordica grosvenori* (lo han kuo atau buah biksu) dan akar *Glycyrrhiza uralensis* (akar manis).

Hasil uji bersihan karbon secara *in vivo* pada mencit, pada dosis yang ekuivalen dengan penggunaan di masyarakat (1 dan 2 tablet), lo han kuo bersifat imunostimulasi dengan indeks fagositik >1,5 dan dapat menstimulasi respons imun humoral yang ditandai dengan titer HA yang lebih tinggi dari kontrol. Pada uji terpisah, ekstrak air buah biksu atau lo han kuo yang ekuivalen dengan 1 dan 2 buah bersifat imunostimulasi, sementara akar manis pada dosis yang ekuivalen dengan 15g bersifat immunosupresif.



Daun sirih merah dan hijau



Ekstrak air sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) pada dosis 32,5 dan 65 mg/kg bb dan sirih hijau (*Piper betle* L.) dosis 43 mg/kg bb mencit, bersifat imunostimulasi sedang dan dapat menstimulasi respons imun humoral.

Daun teh hijau



Ekstrak air daun teh hijau [*Camellia sinensis* (L.) Kuntze] pada dosis 72 dan 216 mg/kg bb tikus dapat menurunkan skor artritis secara signifikan ($p < 0,05$) pada model tikus RA yang diinduksi dengan kolagen. Pada dosis tinggi (216 mg/kg bb tikus), ekstrak teh hijau juga menurunkan kadar

TNF- α – mediator inflamatori secara signifikan ($p < 0,05$). Jaringan sendi kaki tikus yang diperiksa mikroskopiknya juga menunjukkan perbaikan kartilago yang signifikan setelah pemberian ekstrak teh hijau.

Daun alpukat



Ekstrak air daun alpukat (*Persea americana* Milller) dapat menurunkan skor artritis secara signifikan ($p < 0,05$) pada model tikus RA yang diinduksi dengan kolagen pada dosis 44 dan 88 mg/kg bb tikus. Kedua dosis juga menurunkan kadar TNF- α secara signifikan ($p < 0,05$).

Hasil pemeriksaan jaringan sendi kaki tikus menunjukkan adanya perbaikan kerusakan kartilage yang signifikan setelah pemberian ekstrak daun alpukat.

Daun meniran



Penelitian ini bertujuan mempelajari efek ekstrak daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai imunoadjuvant. Penelitian ini merupakan penelitian kolaborasi dengan KK Farmasetik. Ekstrak meniran dan BSA sebagai imunogen diformulasi dalam bentuk nanopartikel agar mudah memodulasi sistem imun.

Hasil uji *in vivo* menunjukkan ekstrak meniran berpotensi sebagai imunoadjuvant, yaitu dapat meningkatkan imunogenisitas BSA.

Daun kelor



Pada uji bersihan karbon pada mencit, ekstrak etanol dan ekstrak etilasetat daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) bersifat imunostimulasi sedang dengan indeks fagositik $> 1,2$. Formulasi ekstrak etilasetat daun kelor dalam bentuk nanosuspensi meningkatkan kapasitas

imunostimulasi yang ditandai dengan meningkatnya indeks fagositik (1,2 menjadi 1,5).

Ekstrak air daun kelor juga memiliki efek sebagai imunoadjuvant. Pada uji *in vivo*, pemberian oral ekstrak daun kelor dan BSA sebagai imunogen yang diformulasi dalam bentuk nanopartikel yang disalut enterik dengan natrium alginat, Eudragit S100 dan Eudragit FS 30D, dapat menstimulasi respons imun humoral. Namun efek imunostimulasi ini lebih rendah jika dibandingkan dengan pemberian secara parenteral. Penelitian ini merupakan penelitian kolaborasi dengan KK Farmasetik.

Ekstrak daun kelor yang dikombinasi dengan jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) bersifat imunostimulasi dan antiradang akut dan kronis yang diinduksi dengan FCA. Pada dosis tertentu, kombinasi ketiga ekstrak herbal tersebut juga dapat meningkatkan produksi IL-2 tetapi tidak berpengaruh pada produksi IFN- γ .

9.2. Pengembangan Bentuk Sediaan untuk Meningkatkan Imunogenisitas

Penelitian ini bertujuan mempelajari pengaruh bentuk sediaan terhadap efek suatu imunomodulator. Penelitian ini merupakan penelitian kolaborasi dengan KK Farmasetik. Rifabutin-suatu antituberkulosis yang digunakan untuk terapi koinfeksi TB-HIV dibuat dalam bentuk *solid lipid nanopartikel* (SLN). Hasil uji efek secara *in vivo*, menunjukkan SLN yang dibuat dapat menstimulasi respons imun yang ditandai dengan indeks fagositik $>1,3$. SLN yang diformulasi juga dapat meningkatkan respons imun humoral dengan meningkatnya titer antibodi.

Kulit buah lemon



Riset ini merupakan kolaborasi dengan KK Farmasetik dalam memformulasi sediaan nanosuspensi untuk meningkatkan efek. Ekstrak etanol kulit buah lemon (*Citrus limon* L.) yang diformulasi dalam bentuk nanosuspensi. Hasil menunjukkan ekstrak kulit buah lemon yang diformulasi dalam bentuk nanosuspensi menghambat nyeri dan inflamatori yang lebih kuat dibandingkan crude ekstrak.

Buah pepaya muda



Ekstrak etanol buah pepaya (*Carica papaya* Linn.) muda pada dosis 140 dan 350 mg/kgbb bersifat immunosupresif yang ditandai dengan indeks fagositik <1 pada uji bersihan karbon. Ekstrak ini juga menekan produksi IL-2 dan memiliki efek anti inflamasi akut dengan persen inhibisi radang sebesar 33% pada t 24 jam.

Kombinasi rimpang kunyit dan buah lada hitam

Rimpang kunyit (*Curcuma longa*) sudah dikenal sejak dahulu sebagai bumbu dapur. Ketersediaan hayatinya dapat diperbaiki dengan pemberian bersama lada hitam (*Piper nigri*). Kombinasi herbal tersebut (kunyit/lada hitam : 205,2/10,8 dan 136,8/7,2 mg/kg bb tikus), menunjukkan efek antiinflamasi yang signifikan pada uji aktivitas anti inflamasi akut dengan lambda karagenan sebagai induser tetapi tidak bersifat anti inflamasi pada model radang kronis yang diinduksi dengan FCA berdasarkan parameter bobot badan, volume kaki, lingkaran sendi dan telapak kaki, hiperemia lokal, mobilitas, indeks artritis, kekakuan sendi, titel TNF- α dan IL-17A tetapi dapat menurunkan kadar nitrit oksida ($p < 0,1$) dan kadar *anti-cyclic citrullinated peptide antibody* (anti CCP) secara signifikan ($p < 0,05$). Kunyit tanpa lada hitam, tidak menunjukkan efek antiinflamasi.

Daun timun padang



Ekstrak etanol timun mungil atau timun padang [*Coccinia grandis* (L.) Voigt] bersifat immunostimulan yang ditandai dengan indeks fagositik yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap kontrol. Ekstrak ini juga meningkatkan produksi IFN- γ secara bermakna ($p < 0,05$). Aplikasi efek immunostimulan pada mencit yang diinfeksi dengan *Salmonella typhimurium* menunjukkan ekstrak timun dapat memperbaiki kerusakan hati oleh mikroba tersebut. Ekstrak ini tidak bersifat toksik pada hati dan ginjal yang diperiksa melalui aktivitas GPT dan kadar kreatinin.

Beruwass laut



Daun beruwass laut [*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.] telah diuji efeknya terhadap pengaruh stress terhadap sistem imun. Stress bisa menimbulkan ulser seperti yang dilakukan dalam penelitian ini. Uji pada respons imun nonspesifik menunjukkan ekstrak etanol daun beruwass laut dosis 100 mg/kg bb mencit bersifat imunostimulasi kuat dengan indeks fagositik 1,97. Pada uji terhadap respons imun seluler -spesifik, ekstrak beruwass laut juga dapat menstimulasi respons imun humoral yang diindikasikan dari peningkatan titer antibodi terhadap sel darah merah domba yang digunakan sebagai imunogen dan respons imun seluler yang diuji dengan reaksi DTH. Aplikasi ekstrak ini pada model hewan ulser yang diinduksi stress menunjukkan ekstrak ini pada dosis 200 mg/kg bb tikus bersifat gastroprotektif yang sangat signifikan ($p < 0,01$) dengan persen proteksi 56,9%.

Biji melinjo



Pada uji efek imunomodulasi *in vivo*, ekstrak etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) menunjukkan sifat immunosupresif dengan indeks fagositik dan indeks organ (hati, limpa, dan kelenjar timus) yang lebih rendah ($p < 0,01$) dari kontrol. Ekstrak biji melinjo juga menghambat respons imun humoral namun tidak berefek pada titer IFN- γ dan IL-2. Aplikasi penggunaan ekstrak ini pada model hewan dengan penyakit autoimun yaitu RA, menunjukkan ekstrak ini dapat menghambat pembengkakan kaki ($p < 0,01$), menurunkan diameter sendi ($p < 0,1$) dan skor artritis ($p < 0,01$) tetapi belum dapat menurunkan titer TNF- α . Pemberian ekstrak ini selama 28 hari tidak bersifat toksik pada hati yang diperiksa melalui aktivitas GPT, kadar protein total dan albumin.

Daun belimbing wuluh



Pada uji efek imunomodulator *in vivo* pada mencit BALB/c, ekstrak air daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) pada dosis 75 dan 150 mg/kg bb bersifat imunostimulasi dengan indeks fagositik $> 1,3$. Ekstrak ini juga dapat menstimulasi respons imun humoral dan seluler yang ditandai dengan meningkatnya titer antibodi dan IFN- γ dan

IL-2. Aplikasi ekstrak ini pada hewan yang diinfeksi dengan *S. typhimurium* menunjukkan ekstrak ini dapat memperbaiki kerusakan hati oleh mikroba tersebut yang diperiksa melalui penentuan aktivitas GPT yang menurun secara signifikan.

Bunga pukul delapan



Pada dosis 50 dan 100 mg/kg bb mencit, ekstrak air bunga pukul delapan (*Turnera subulata* J.E.Smith.) yang diuji khasiat imunomodulatornya pada mencit menunjukkan efek imunostimulasi dengan indeks fagositik >1,3. Pada uji terhadap respon imun spesifik, ekstrak ini juga dapat menstimulasi respon imun humoral dan seluler yang ditandai dengan meningkatnya titer antibodi, IFN- γ dan IL-2. Aplikasi ekstrak ini pada hewan yang diinfeksi dengan *S. typhimurium* menunjukkan ekstrak ini dapat memperbaiki kerusakan hati oleh mikroba tersebut yang diperiksa melalui penentuan aktivitas GPT yang menurun secara signifikan.

Daun ciplukan



Ekstrak air daun ciplukan (*Physalis angulata* L.) memiliki efek immunosupresan yang ditandai dengan indeks fagositik <1 pada uji bersihan karbon pada mencit BALB/c. Aplikasi efek immunosupresan pada model hewan RA, menunjukkan ekstrak ciplukan dapat mengurangi skor artritis dengan inhibisi radang sebesar 51%. Hasil pemeriksaan jaringan menunjukkan ekstrak ini dapat memperbaiki hiperplasia membran sinovial.

Akar akar wangi



Ekstrak air akar akar wangi (*Vetiveria zizanioides* L.) memiliki efek immunosupresif dengan indeks fagositik <1 pada uji bersihan karbon pada mencit BALB/c. Ekstrak ini dapat mengurangi skor artritis dan pembengkakan kaki dan tebal sendi pada model tikus RA yang diinduksi dengan FCA. Pada dosis 15 mg/kg bb ekstrak ini menghambat produksi TNF- α secara signifikan ($p < 0,05$). Hasil pemeriksaan

jaringan menunjukkan ekstrak ini dapat memperbaiki hiperplasia membran sinovial.

Daun kesum



Ekstrak etanol daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) pada dosis 175 dan 320 mg/kg bb mencit mensupresi sistem imun dengan indeks fagositik <1 dan indeks limpa dan hati yang lebih rendah ($p < 0,05$) dari kontrol. Aplikasi efek immunosupresi pada model tikus RA yang diinduksi dengan FCA, ekstrak ini menurunkan volume total bengkak kaki, tebal sendi dan kadar TN- α secara signifikan ($p < 0,05$).

Herba pacar air



Pada uji bersihan karbon, ekstraksi etanol herba pacar air (*Impatiens balsamina* Linn.) dosis 250 dan 500 mg/kg bb mencit mensupresi sistem imun dengan indeks fagositik <1 dan indeks limpa dan hati yang lebih rendah ($p < 0,05$) dari kontrol. Aplikasi efek immunosupresi pada model tikus RA yang diinduksi dengan FCA, ekstrak ini menurunkan volume total bengkak kaki, tebal sendi, dan kadar TN- α secara signifikan ($p < 0,05$). Herba pacar air berpotensi dikembangkan sebagai imunomodulator untuk RA.

Jakalin dari biji nangka sebagai immunoadjuvant



Penelitian ini bertujuan menguji efek jakalin sebagai adjuvant vaksin H5N1. Hasil menunjukkan pemberian jakalin-H5N1 meningkatkan respons imun humoral dan seluler yang ditandai dengan peningkatan titer IFN- γ dan IL-12 yang signifikan ($p < 0,05$). Jakalin meningkatkan proliferasi splenosit secara signifikan. Pada penelitian ini, potensi jakalin juga terbukti sebanding dengan alum sebagai adjuvant vaksin influenza A (H5N1) varian A/CK/WJ/PWT-WIJ/06.

Greges otot / patah tulang



Ekstrak etanol greges otot (*Equisetum debile*) mensupresi sistem imun dengan indeks fagositik <1 dan indeks limpa dan hati yang lebih rendah ($p < 0,05$) dari kontrol. Aplikasi efek immunosupresi pada model tikus RA yang diinduksi dengan FCA, ekstrak ini menurunkan volume total bengkak kaki, tebal sendi dan kadar TN- α secara signifikan ($p < 0,05$).

Herba tapak kuda



Pada uji efek immunomodulator, ekstrak etanol herba tapak kuda [*Ipomoea pes-caprae* (L.) R.Br.] dan fraksi n-heksananya mampu menekan aktivitas makrofag sistem retikuloendotelium dengan indeks fagositik <1 , menghambat produksi antibodi dan IFN- γ secara sangat signifikan ($p < 0,01$). Pengujian pada tikus model autoimun yaitu *multiple sclerosis* yang diinduksi dengan pemberian homogenat spinal kordata marmot dan toksin pertusis, menunjukkan ekstrak tapak kuda dapat menurunkan skor neurologis dan mengembalikan bobot badan hewan. Hasil histologi otak dan spinal kordata menunjukkan kondisi jaringan otak kelompok yang diberi ekstrak mengalami perbaikan yang terlihat dari keparahan terjadinya demyelinasi serta jumlah perivascular cuff yang lebih sedikit dari kontrol.

Herba songgolangit



Pada uji efek immunomodulator pada mencit, ekstrak etanol herba songgolangit (*Tridax procumbens* L.) menunjukkan efek immunosupresif dengan indeks fagositik <1 dan mampu menurunkan produksi antibodi dan IFN- γ secara sangat signifikan ($p < 0,01$), namun meningkatkan kadar TNF- α . Aplikasi ekstrak ini pada model hewan *multiple sclerosis*, menunjukkan ekstrak tumbuhan ini dapat menurunkan skor neurologis dan mengembalikan bobot badan hewan. Hasil histologi otak dan spinal kordata menunjukkan ekstrak ini dapat memperbaiki kerusakan saraf. Hasil penelitian ini menunjukkan potensi ekstrak songgolangit dalam menangani *multiple sclerosis* – salah satu model penyakit autoimun.

Daun sukun



Penelitian ini menguji efek daun sukun [*Artocarpus altilis* (Park) Forsberg] pada tikus model *multiple sclerosis* – salah satu penyakit autoimun. Tikus model *multiple sclerosis* dibuat dengan penyuntikan induktor yang terdiri atas kuprison-ensefalitogen, dan suspensi *Bordetella pertussis*. Model penyakit autoimun yang diinduksi ini dikenal dengan *experimental autoimmune encephalomyelitis* (EAE).

Pada uji imunomodulator, ekstrak daun sukun (EDS) mensupresi sistem imun dengan indeks fagositik <1, menurunkan respons imun humoral dan seluler. Pada uji antioksidan dengan metode DPPH, EDS menunjukkan sifat antioksidan kuat. EDS juga dapat meredam kuat NO. Ekstrak daun sukun menurunkan kadar H₂O₂ (36,2%) dan meningkatkan aktivitas SOD (75,7%) secara signifikan ($p < 0,01$). Pada uji aktivitas neuroprotektif, EDS memiliki potensi sebagai inhibitor asetilkolinesterase. Pada uji labirin air dengan metode Morris water maze, pemberian EDS selama 7 hari dapat meningkatkan kemampuan belajar mencit dan ingatan spasial mencit amnesia yang diinduksi dengan skopolamin bromida. Pada uji pada model EAE, EDS dapat mengurangi tingkat keparahan gejala klinis/neurologis secara signifikan ($p < 0,05$), mengurangi frekuensi relaps, mengurangi inflamasi, menurunkan kadar NO, menurunkan stres oksidatif, dan meningkatkan aktivitas katalase secara signifikan serta meningkatkan remyelinisasi yang ditandai dengan ekspresi gen *olig2* dan ketebalan mielin.

Batang sereh dapur



Hasil uji terhadap respons imun nonspesifik menunjukkan ketiga dosis ekstrak etanol batang sereh (375, 750, dan 1500 mg/kg bb mencit) bersifat immunosupresif ditandai dengan indeks fagositik <1. Ketiga dosis sereh dapur juga dapat meningkatkan titer IL-2. Pada dosis tinggi (750 dan 1500 mg/kg bb) ekstrak ini dapat menghambat perkembangan radang kronis pada model tikus RA yang diinduksi dengan FCA. Aplikasi efek immunosupresif ekstrak ini pada model mencit lupus nefritis yang diinduksi dengan pristan, menunjukkan ekstrak sereh dapur dapat menurunkan kadar protein urin dan meningkatkan kadar kreatinin urin secara signifikan ($p < 0,05$), menurunkan rasio protein-kreatinin urin, menurunkan kadar IL-17A

tetapi belum bermakna terhadap kontrol. Kadar IL-6 dan MCP-1 urin juga turun secara signifikan setelah diberi ekstrak sereh dapur. Hasil uji ini menunjukkan ekstrak sereh dapur berpotensi untuk menekan inflamatori dan respon imun pada lupus nefritis.

Rimpang temu putih



Hasil uji polisakarida dari rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe) terhadap respon imun nonspesifik menunjukkan bahwa bahan ini pada dosis 300 mg/kgbb mencit memiliki aktivitas imunostimulan dengan indeks fagositik >1. Pada uji respons imun spesifik, polisakarida rimpang temu putih juga meningkatkan respons imun humoral dengan meningkatkan titer antibodi primer dan sekunder. Pada uji proliferasi sel limpa, polisakarida rimpang temu putih pada konsentrasi ekstrak sebesar 10^{-6} hingga 1 mg/mL berkhasiat menstimulasi proliferasi sel limpa secara bermakna ($p < 0,01$).

Daun jambang/juwet



Hasil uji terhadap respon imun nonspesifik menunjukkan ketiga dosis ekstrak etanol daun jambang (100, 200 dan 400 mg/kg bb mencit) bersifat immunosupresif ditandai dengan indeks fagositik <1. Pada dosis tinggi (200 dan 400 mg/kg bb) ekstrak ini dapat menghambat perkembangan radang kronis pada model tikus RA yang diinduksi dengan FCA. Aplikasi efek immunosupresif ekstrak ini pada model mencit lupus nefritis yang diinduksi dengan pristan, menunjukkan ekstrak etanol daun jambang dapat menurunkan kadar protein urin dan meningkatkan kadar kreatinin urin secara signifikan ($p < 0,05$), menurunkan rasio protein-kreatinin urin, menurunkan kadar IL-17A serum secara signifikan ($p < 0,05$). Kadar MCP-1 urin juga turun secara signifikan setelah diberi ekstrak etanol daun jambang. Hasil uji ini menunjukkan ekstrak etanol daun jambang berpotensi untuk menekan inflamatori dan respons imun pada lupus nefritis.

Daun nilam



Hasil uji terhadap respons imun nonspesifik menunjukkan ketiga dosis ekstrak etanol daun nilam (100, 200 dan 400 mg/kg bb mencit) bersifat immunosupresif ditandai dengan indeks fagositik <1 . Pada dosis tinggi (200 dan 400 mg/kg bb) ekstrak ini dapat menghambat perkembangan radang kronis pada model tikus RA yang diinduksi dengan FCA.

Aplikasi efek immunosupresif ekstrak ini pada model mencit lupus nefritis yang diinduksi dengan pristan, menunjukkan ekstrak etanol daun nilam dapat menurunkan kadar protein urin dan meningkatkan kadar kreatinin urin secara signifikan ($p < 0,05$), menurunkan rasio protein-kreatinin urin, menurunkan kadar IL-17A serum secara signifikan ($p < 0,05$). Kadar IL-6 dan MCP-1 urin juga turun secara signifikan setelah diberi ekstrak etanol daun jambang. Hasil uji ini menunjukkan ekstrak daun nilam berpotensi untuk menekan inflamatori dan respon imun pada lupus nefritis.

10. PENELITIAN TERKAIT IMUNOLOGI

Penelitian lain yang dilakukan dalam bidang imunologi tidak hanya terbatas pada penelitian aktivitas imunomodulator dari tumbuhan. Pada tahun 2018 dilakukan penelitian tentang evaluasi efektivitas obat kanker Filgrastim dan Lenograstim pada pasien kanker payudara di RSUD Cibabat, Cimahi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien kanker yang diberikan Filgrastim atau Lenograstim memiliki perubahan nilai *Absolute Neutrofil Count* (ANC) yang sama sehingga kedua obat ini memiliki potensi yang sama dalam penyembuhan kanker payudara.

Dalam pengembangan imunomodulator terutama terhadap penyakit autoimun seperti lupus nefritis, penelitian bersama rekan-rekan di KK Farmasetika melakukan penelitian terhadap polimorfisme genetik pada pasien lupus nefritis di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Penelitian ini bertujuan untuk melihat ragam polimorfisme genetik pada pasien lupus nefritis yang mendapatkan terapi siklofosamid. Keberadaan polimorfisme genetik yang kami temukan pada pasien-pasien tersebut memberi informasi dan dapat digunakan dalam penyesuaian jenis terapi yang didapat untuk mencapai target kesembuhan.

Terapi induksi siklofosamid selama 6 bulan diikuti dengan terapi pemeliharaan setiap tiga bulan merupakan lini pertama untuk lupus nefritis kelas III, IV, dan V. Dari 139 *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang berkaitan dengan siklofosamid, empat SNP, yaitu rs4244285, rs4802101, rs7254579, dan rs3957356, berpengaruh terhadap respons dan risiko toksisitas pada pasien lupus nefritis. Meskipun studi farmakogenetik pada pasien lupus nefritis belum pernah dilakukan sebelumnya di Indonesia, data mengenai rs4244285 tersedia untuk beberapa kelompok etnis, termasuk Papua, Batak, Bali, Dayak, Jawa, Bugis, Tionghoa, Timor, dan Melayu, meskipun bukti langsung pada pasien lupus nefritis belum terdeteksi. Deteksi polimorfisme dapat dilakukan sebelum terapi siklofosamid berdasarkan identifikasi penanda genetik. Oleh karena itu, studi klinis pada pasien dengan nefritis lupus dibutuhkan untuk mengevaluasi potensi penanda-penanda ini.

Respons klinis (efikasi dan toksisitas) pasien lupus nefritis yang diterapi siklofosamid bervariasi di beberapa negara. Siklofosamid adalah pro-obat yang dimetabolisme melalui hidrosilasi melalui enzim CYP2C19 dan CYP2B6

serta detoksifikasi melalui enzim glutathione-S-transferase (GST). Pendeteksian genotip SNP pada pasien lupus nefritis dapat membantu faktor risiko variasi respons siklofosamid. Pengembangan metode deteksi genotipe keempat SNP target dan beberapa SNP sekitarnya menggunakan PCR-Sanger sekuensing berhasil dilakukan. Metode analisis polimorfisme gen dilakukan sebelum pengambilan sampel pasien di rumah sakit. Metode PCR-Sanger sekuensing digunakan untuk analisis polimorfisme gen karena menghasilkan kromatogram dengan panjang basa ampikon target dari beberapa SNP yang dapat dianalisis secara simultan. Selain itu, metode ini berhasil membedakan genotipe wild type, heterozigot, dan homozigot. Selanjutnya, metode ini dapat digunakan untuk menganalisis polimorfisme gen GSTA1, CYP2C19, dan CYP2B6 pada pasien lupus nefritis yang menerima terapi siklofosamid, terutama di populasi di Jawa Barat, Indonesia.

Penelitian lain yang sudah dilakukan adalah uji aktivitas tumbuhan pada hewan model stroke iskemik yang menunjukkan potensi ekstrak tumbuhan *Piper cubeba* L. dan sediaan nanoemulsi ekstrak *P. cubeba* sebagai agen neuroprotektor melalui mekanisme antioksidan pada otak tikus yang diinduksi kondisi stroke iskemik. Hasil pemeriksaan homogenat otak juga menunjukkan bahwa ekstrak dan sediaan nanoemulsi *P. cubeba* mampu meningkatkan aktivitas antioksidan dan menurunkan kadar TNF- α dan IL-1 β secara signifikan ($p < 0,05$). Pemberian nanoemulsi *P. cubeba* dapat menyebabkan penurunan keparahan gangguan neurologi menjadi gangguan otak. Hasil pewarnaan organ otak menunjukkan infark yang lebih rendah secara signifikan ($p < 0,001$) pada kelompok yang diberikan pengobatan dengan nanoemulsi *P. cubeba* dibandingkan dengan kontrol. Hasil pengujian pada homogenate otak juga menunjukkan sediaan nanoemulsi *P. cubeba* dapat menghambat lipid peroksidase secara signifikan ($p < 0,001$) dan meningkatkan aktivitas katalase dan glutathione secara signifikan ($p < 0,001$). Berdasarkan keseluruhan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa *P. cubeba* dalam bentuk nanoemulsi berpotensi sebagai neuroprotektor, dan dapat dikembangkan sebagai agen neuroprotektif yang dapat mengurangi dampak cedera reperfusi stroke iskemik melalui peningkatan antioksidan, penurunan sitokin proinflamasi dan peningkatan sitokin antiinflamasi di otak.

Sementara itu, pada saat COVID-19 sedang mencapai puncak, dilakukan telaah literatur pengaruh kadar D-dimer terhadap keparahan penyakit dan mortalitas pasien serta pemanfaatan antikoagulan pada pasien COVID-19.

Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa kadar D-Dimer memiliki kaitan dengan keparahan penyakit COVID-19, progresifitas penyakit, dan mortalitas. Sedangkan penggunaan antikoagulan sebagai profilaksis ternyata belum memiliki bukti cukup kuat meskipun ada beberapa laporan yang menunjukkan manfaat penggunaan obat ini dalam dosis tinggi.

11. RENCANA KERJA SELANJUTNYA

Rencana kerja selanjutnya yang akan saya lakukan adalah:

- Menindaklanjuti hasil-hasil penelitian sebelumnya.
- Menerapkan penelitian klinis dari bahan potensial sebagai imunomodulator yang telah diteliti.
- Mengembangkan model hewan dengan gangguan penyakit autoimun.
- Secara intensif menjalin kerja sama dengan mitra industri obat dan makanan agar kegiatan penelitian lebih terarah dan berdampak bagi peningkatan kesehatan dan kesejahteraan masyarakat.
- Merintis kerjasama dengan rumah sakit untuk menerapkan pola pengobatan yang berkaitan dengan modulasi sistem imun yang lebih presisi sehingga *outcome* pengobatan pasien dapat tercapai.

12. PENUTUP

Berdasarkan kajian pustaka, sejarah, dan pengalaman, serta hasil penelitian, maka dapat disimpulkan beberapa hal berikut:

- Tiap individu perlu memelihara sistem imun agar tetap optimal supaya bebas dari sakit – penyakit. Individu juga perlu menyadari adanya faktor virulensi yang memungkinkan mikroba/patogen bisa tetap berkembang di dalam tubuh karena bisa mengelabui sistem imun. Untuk hal ini, pengembangan obat baru belakangan ini lebih mengarah pada faktor virulensi tersebut.
- Disregulasi sistem imun, dapat mengakibatkan gangguan homeostasis dan berpotensi menimbulkan penyakit inflamasi kronis dan gangguan autoimun. Meskipun demikian sudah tersedia obat yang dapat memodulasi sistem imun yaitu mengembalikan sistem imun yang turun pada kondisi imunodefisiensi atau over reaktif seperti pada penyakit autoimun ke keadaan normal. Senyawa ini dikenal dengan imunomodulator.
- Meningkatnya prevalensi penyakit gangguan sistem imun, pengembangan imunomodulator menjadi sangat penting saat ini, apalagi dengan targetnya yang lebih presisi. Akan tetapi keamanannya masih menjadi masalah.
- Indonesia merupakan negara kaya akan tumbuhan obat, dan senyawa bioaktif yang terkandung dalam tumbuhan berpotensi untuk dikembangkan sebagai imunomodulator. Oleh karena itu, mengembangkan imunomodulator asal tumbuhan yang lebih ekonomis dan aman perlu terus diupayakan.
- Perlu ada upaya yang sistematis, serius, dan berkesinambungan untuk meneliti, mengembangkan dan mempromosikan tumbuhan yang tumbuh subur di Indonesia seperti halnya ginseng di Korea, sehingga dapat meningkatkan kontribusinya dalam mengatasi gangguan sistem imun yang penderitanya terus meningkat dan harganya sulit terjangkau masyarakat banyak.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pencapaian saya sampai titik ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, saya menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

Pimpinan

Ketua dan Anggota Senat, Rektor, Para Wakil Rektor dan Sekretaris Institut beserta jajarannya, Ketua Forum Guru Besar dan anggota, Para Direktur, Para Ketua UPT, Para Dekanat dan Kaprodi Fakultas/Sekolah.

Motivator dan Pemerhati Pengurusan Kegurubesaran Saya

Prof. Dr. Irda Fidrianny, M.Si. yang menelusuri publikasi saya dan mendorong saya untuk mengusulkan kenaikan pangkat ke GB, Prof. Dr. rer.nat. apt. Rahmana Emran Kartasasmita dan Prof. Dr. apt. Daryono H. Tjahjono, M.Sc., yang selalu memonitor pengusulan saya dan kepada Prof. Dr. Ir. Djoko Santoso, M.Sc. yang membantu klarifikasi pengusulan saya di Dikti.

Sekolah Farmasi

Dekan: Prof. Dr. apt. I Ketut Adnyana; Wakil Dekan Bidang Sumberdaya: Dr. apt. Lia Amalia; Wakil Dekan Bidang Akademik: Prof. Dr. apt. Elfahmi; Ketua Senat: Prof. Dr. Sukrasno, Sekretaris Senat: Dr. Kusnandar Anggadiredja, Ketua Program Studi Sarjana Sains dan Teknologi Farmasi: Dr. rer. nat. Apt. Rachmat Mauludin, M.Si.; Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Klinik dan Komunitas: Dr. Apt. Neng Fisher Kurniati, S.Si., M.Si.; Ketua Program Studi Magister Farmasi, Doktor Farmasi, Magister Farmasi Industri, dan Magister Keolahragaan Prof. Dr. apt. Muhamad Insanu, S.Si., M.Si.; Ketua Program Pendidikan Profesi Apoteker: Dr. apt. Elin Julianti, Dosen Sekolah Farmasi, Kabag, Kasubag dan Jajarannya (Jani Nurhajanti, SIP., MAP.; Neni Nurkumala, SE, apt. Inshe Melori, S.Si., M.S.Farm., Ani Nurani, A.Md., dan Dinar Raharja, S.T.; Tim TPAK Dosen dan Bagian Kepegawaian, Tenaga Kependidikan.

Guru Besar dan Guru Besar Purna Bakti Sekolah Farmasi

Prof. Dr. apt. Andreanus A. Soemardji, Prof. Dr. apt. Asep G. Suganda (alm), Prof. Dr. apt. Charles Siregar (alm), Prof. Dr. apt. Debbie S. Retnoningrum (alm), Prof. Dr. apt. Elin Yulinah S., Prof. Dr. apt. Daryono H. Tjahjono, M.Sc., Prof. Dr. Haryanto Dhanutirto (alm), Prof. Dr. apt. Heni Rachmawati, Prof. Dr. apt. Irda Fidrianny, Prof. Dr. apt. Jessie S. Pamudji, Prof. Dr. Apt. Joke R. Wattimena, M.Sc (alm), Prof. Dr. apt. Kosasih Padmawinata (alm), Prof. Dr. Apt. Kosasih Satiadarma (alm), Prof. Dr. Kurnia Firman (Alm), Prof. Dr. apt. Komar Ruslan, Prof. Dr. Apt. Midian Sirait (alm), Prof. Dr. apt. Marlia Singgih W., Prof. Dr. apt. Muhamad Insanu, Prof. Dr. rer.nat. apt. Rahmana Emran Kartasasmita, Prof. Dr. apt. Slamet Ibrahim Surantaatmadja., Prof. Dr. apt. Sukmadjaja Asyarie, Prof. Dr. apt. Sukrasno, Prof. Dr. apt. Sundani Nurono, Prof. Dr. apt. Yeyet Cahyati S., Prof. Dr. Tommy Apriantono, Prof. Dr. apt. Tutus Gusdinar.

Pembimbing disertasi

Prof. Dr. Joke R. Wattimena, M.Si. (alm.), Prof. Dr. Kosasih Padmawinata (alm.), Prof. Dr. Midian Sirait (alm.), Prof. Dr. Phillipson (Universitas London, Inggris), Prof. Dr. Peter Nickel (Universitas Bonn, Jerman).

KK Farmakologi Farmasi Klinis (Dosen, Purnabakti, dan Tenaga Kependidikan)

Prof. Dr. apt. Joke R. Wattimena, M.Sc. (alm), Dr. N.C. Soegiarso (alm), Prof. Dr. apt. Andreanus Andaja Soemardji, DEA, Dr. apt. Joseph Iskendarso Sigit (alm), Prof. Dr. apt. I Ketut Adnyana, M.Si, Dr. apt. Kusnandar Anggadiredja, M.Si., Dr. Apt. Lia Amalia, M.Si., Dr. apt. Neng Fisheri Kurniati, M.Si., Dr. apt. Pratiwi Wikaningtyas, M.Si., Dr. apt. Afrillia Nuryanti Garmana, M.Si., Dr. apt. Tjokorde Istri Armina Padmasawitri, M.Si., Dr. apt. Nova Suliska, M.Si., Dr. apt Siti Farah Rachmawati, M.Si., Dr. apt Zulfan Zazuli, M.Pharm, Dr. apt Dewi Safitri, M.Si., apt. Cindra Tri Yuniar, M.Si., Dr. apt. Hubbi Nasrullah Muhammad, M.Si., apt. Dian Kusumaningtyas, M.Si., apt Irianti Bahana Maulida Reyaan, M.Si., apt Bhekti Pratiwi, M.Si., Amin Samien, Odo Sudradjat, Watiman (alm.), Warsidi, Nur Abas, Dian Wulansari, Pupu Indah Purnamasari, Gagan Purwagandara, Kurniadi, Yogi Nurdiansyah, Aris Wartanto, Iwan Setiawan.

Pemberi Rekomendasi

Prof.Dr.rer.nat. apt. Rahmana Emran Kartasasmita, M.Si. (SF - ITB), Prof. apt. I Ketut Adnyana., M.Si., Ph.D. (SF - ITB), Prof.Dr. apt. Andreanus Andaja Soemardji, D.E.A. (Universitas Kristen Maranatha), Prof. Barti Setiani Muntalif, Ph.D. - (FTSL ITB), Prof.Dr. I Nyoman Pugeg Aryantha (SITH - ITB), Prof.Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. (Fakultas Farmasi, Univ. Setia Budi Surakarta), Prof.Dr. apt. Ajeng Diantini, M.Si., (Fakultas Farmasi - Univ Padjadjaran), Prof. Dr. apt. Shirly Kumala, M.Biomed. (Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila), Prof. Tuck Seng Wong, FHEA, AMI ChemE. (Departement of Chemical & Biological Engineering, The University of Sheffield), Prof. Roderick Salenga (Department of Pharmacy, University of the Philippines Manila).

Majelis Akreditasi Lembaga Akreditasi Mandiri Pendidikan Tinggi Kesehatan Indonesia

Ketua: Prof. dr. Usman Chatib Warsa, SpMK, Ph.D., Wakil Ketua: Dr. Soetrisno Soemardjo, MA. Sekretaris: Prof. Dra. Elly Nurachmah, M.App.SC., DNSc. Bendahara: Dra. Nursamsiah Asharini, M.Si. Majelis LAM-PTKes Periode 2015-2020: Prof. Dr. Harmani Kalim, MPH. Sp. JP (K); Dra. Azizahwati, Apt., M.Sc.; Prof. Dr. Endang Sutedja, dr., SpKK (K).; Prof. Dr. Sudiby, S.U. Sp.Perio. (K).; Prof. Dr. Mufdillah, S.SiT., M.Sc.; Prof. Ir. H. Mansur Ma'shum, Ph.D.; Prof. drg. Bambang Irawan, Ph.D.; Dr. Ridwan Mochtar Thaha, M.Sc.; Prof. Dr. Ir. Trina Astuti, MPS.; Prof. Dr. Ir. Dadang Sukandar, M.Sc.; Dra. Herawani Azis, S.Kep., M.Kes.; Dewi Irawaty, M.A., Ph.D.; dr. Onny Setiani, Ph.D.; Prof. Dr. Tjipto Suwandi (alm), dan Dra. Tati Rostati, M.Kes.

Guru dan wali

Seluruh guru Sekolah Dasar Ruteng 2 Manggarai (bapak Tote Lendo), Guru SMPK Immaculata Ruteng (Sr. Eustochia Monika Nata, SSPS, ibu Katarina Jamimu (alm.), ibu Bernadeta Sinaga), SMA COR Jesu Malang dan SMA Fons Vitae 2 Marsudirini Jakarta (Sr. Clarentia). Bapak Kolonel J. Sidu sebagai wali semasa studi di ITB.

Alumni Bimbingan

Seluruh mahasiswa dari tingkat Sarjana, Magister, dan Doktor yang pernah saya bimbing yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Kolaborator

Dosen KK Farmasetika: Dr. apt. Lucy Dewi Nurhajati Sasongko, M.Si.; Prof. Dr. apt. Heni Rachmawati, M.Si.; apt. Tri Suciati, M.Si., Ph.D.; apt. Diky Mudhakhir, S.Si., M.Si., Ph.D.; Dr. apt. Saleh Wikarsa, S.Si., M.Si., DEA.; Dr.rer.nat. apt. Rachmat Mauludin, S.Si. M.Si.; Dr.rer.nat. apt. Catur Riani, S.Si., M.Si.; Dr. apt. Aluicia Anita Artarini, S.Si., M.Sc.; Dr. apt. Ratna Annisa Utami, S.Si., M.Si.; Dr. apt. Satrialdi, S.Si., M.Si.; apt. Anindyajati, S.Farm., M.Si.; apt. Annisa Rahma, S.Si., M.Sc.; Dr. apt. Amirah Adlia, S.Si., M.Si.; Dr. apt. Yuda Prasetya Nugraha, S.Farm., M.Si.; apt. Nur Azizah Fitria, S.Farm., M.Sc.

Dosen KK Farmakologi-Farmasi Klinik: Prof. apt. I Ketut Adnyana., M.Si., Ph.D.; apt. Kusnandar Anggadiredja, S.Si., M.Si., Ph.D.; Dr. apt. Lia Amalia, S.Si., M.Si.; apt. Tomi Hendrayana, S.Si., M.Si.; Dr. apt. Neng Fisheri Kurniati, S.Si., M.Si.; Dr. apt. Pratiwi Wikaningtyas, S.Farm., M.Si.; Dr. apt. Afrillia Nuryanti Garmana, S.Si., M.Si.; apt. Dewi Safitri, S.Farm., M.Si., Ph.D.; Dr. apt. Zufan Zazuli, S.Farm., M.Farm.; Dra. Anis Sussieyani, M.Ds.; apt. Cindra Tri Yuniar, S.Farm., M.Si.; Dr. apt. Tjokorde Istri Armina Padmasawitri, S.Si., M.Si.; Dr. apt. Siti Farah Rahmawati, S.Farm., M.Si.; Dr. apt. Hubbi Nashrullah Muhammad, S.Farm., M.Si.; Dr. apt. Nova Suliska, S. Farm., M.Si.; apt. Bhekti Pratiwi, S.Farm., M.Si.; apt. Irianti Bahana Maulida Reyaan, S.Farm., M.Si.; apt. Dhyan Kusuma Ayuningtyas, S.Farm., M.Si.

Dosen KK Biologi Farmasi: Prof. Dr. apt. Sukrasno, MS.; Prof. Dr. apt. Irda Fidrianny, M.Si.; Prof. Dr. apt. Elfahmi, S.Si., M.Si.; Prof. Dr. apt. Muhamad Insanu, S.Si., M.Si.; Dr. apt. Rika Hartati, S.Si., M.Si.; Dr. apt. Hegar Pramastya, S.Si., M.Si.; apt. Defri Rizaldy, S.Farm., M.Si., Ph.D.; Dr. apt. Atina Rizkiya Choirunnisa, S.Farm., M.Si.

Dosen KK Ilmu Keolahragaan: Prof. Drs. Tommy Apriantono, M.Sc., Ph.D.; Dr. Samsul Bahri, M.Kes.; Dr. Rini Syafriani, M.Kes.; Dr. Nia Sri Ramania, M.Sc.; Dr. Kusnaedi, M.Pd.; Dr. Didi Sunadi, S.Pd., M.Pd.; Dr. Agung Dwi Juniarsyah, S.Pd., M.Or.; Dr. Muhamad Fahmi Hasan, S.Pd., M.Or.

Stakeholder: Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional, direktorat Pengawasan Keamanan Mutu dan ekspor Import Obat (KMEI), Lembaga Akreditasi Mandiri Perguruan Tinggi Kesehatan, PT. Kalbe Farma, PT Soho Laboratories, PT Orang Tua Grup, PT Kimia Farma Tbk, PT Bio Farma.

Panitia Orasi Ilmiah, Tim: Prof. Mindriany Safyla, Prof. Pingkan Aditiawati, Prof. Marlia Singgih, Keprotokolan (Alfi Yani, Leonard, Chaerullah, Ari, Tim Mahasiswa, dkk), FGB dan Senat (Bambang, Agung, Sofie, Henny, Yoyo, dkk), Ditbangdik (Yustian, Yuda, dkk), Sarana Prasarana (Tim Aula Barat).

Keluarga

Mama tercinta, Theresia Iwo (almh.), yang dengan kasih sayangnya selalu memperhatikan kami agar berpola hidup bersih serta pesan : “Rajinlah berdoa dan jujurilah bekerja, tetap rendah hati dan murah hatilah kepada sesama”.

Papa tercinta, Laurens Iwo (alm.), yang dengan setia selalu menemani saya ketika belajar dengan menyediakan lampu gas.

Kakak: Ir. Fransiskus, yang dengan kasih sayangnya membiayai kami semua adik-adik untuk melanjutkan pendidikan sampai di perguruan tinggi. Kakak Agnes Cesilia, SKM, yang senantiasa sesuai dengan bidang keahliannya selalu merawat kami dengan kasih sayangnya ketika sakit. Kakak Johanes, Ir. Paulus, Stefanus, Veronika, Clara yang tidak pernah berhenti memperhatikan kami adik-adiknya; adik: Margareta, Ir. Antonius, ME-MBA, Ir. Marcelus, Maria Jasinta, dan Joseph Wilhelmus yang selalu ringan tangan untuk saling membantu, Para ipar: Lanny Cakradinata, Agus Y. Budiarto (alm.), Mathildis Terisno, Dra. Ineke Suhati Kurniawati, Psikolog, Maria Agusta Stefania Inviolata, Leonardus Bengu, Dr. drh. Pepey Riawati Kurnia; Lukman Condro (alm.), dr. Elisabeth Tjoe May Lie, dan seluruh ponakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., & Lichtman, A. H. (2023): Cellular and molecular immunology. Saunders.
- Behl, T., Kumar, K., Brisc, C., Rus, M., Nistor-Cseppento, D.C., Bustea, C., Aron, R.A.C., Pantis, C., Zengin, G., Sehgal, A. Kaur, R., Kumar, A., Arora, S., Setia, D., Chandel, D., dan Bungau, S. (2021): Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **133**, 1-18
- Briukvovetska D, Sauarez-Gosalvez J, Voigt C, Huber S, Endres S, Kobold S. T Cell-derived interleukin-22 drives the expression of CD155 by cancer cells to suppress NK cell function and promote metastasis. *Immunity* (2023) 56:143–161. doi: 10.1016/j.immuni.2022.12.010
- Cavanagh, M. (2022). T-Cell Activation | British Society for Immunology. Immunology.org.<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/systems-processes/t-cell-activation>
- Cyster JG, Allen CDC. B cell responses: Cell interaction dynamics and decisions. *Cell* (2019) 177(3):524–40. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.016
- Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF- κ B signaling. *Cell* (2008) 132(3):344–62. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.020
- Khatana, K., Magotra, V., Sultana, R., Sahoo, N.K., Maurya, S., Das, A., Dm, C. (2023): Advancements in Immunomodulation, Drug Discovery, and Medicine: A Comprehensive Review. *Acta Botanica Plantae*, 39-52
- Medzhitov R, Janeway CJr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev* (2000) 173:89–97. doi: 10.1034/j.1600-065x.2000.917309.x
- Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev* (2009) 22(2):240–73. doi: 10.1128/CMR.00046 08
- Rothlin, C.V dan Gutkind, J.S. (2023): Immunosuppressants, immunomodulation, and tolerance, 769-780 *dalam* Brunton, L.L., dan Knollmann, B.C. Goodman and Gilman’s The Pharmacological basis of therapeutics, McGrawHill, New York.

- Strezelec, M., Detka, J., Mieszczak, P., Sobocinska, M.K., Majka, M. (2023): Immunomodulation—a general review of the current state-of-the-art and new therapeutic strategies for targeting the immune system, 14.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* (2010) 140(6):805–20. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022
- Tang TT, Cheng X, Truong B, Sun LZ, Yang XF, Wang H. Molecular basis and therapeutic implications of CD40/CD40L immune checkpoint. *Pharmacol Ther* (2021) 219:107709. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107709
- Viant C, Weymar GHJ, Escolano A, Chen S, Hartweger H, Cipolla M, et al. Antibody affinity shapes the choice between memory and germinal center b cell fates. *Cell* (2020) 183(5):1298–1311.e11. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.063
- Yang, G., Fan, X., Liu, Y., Jie., P., Mazhar, M., Liu, Y., Dechsupa, N., Wang, L. (2023): Immunomodulatory mechanisms and therapeutic potential of mesenchymal stem cells, *Stem Cell Review and Reports*, 19, 1214-1231
- Zebeaman, M., Tadesse, M.G., Bachheti, R.K., Bachheti, A., Gebeyhu, R., Chaubey, K.K. (2023): Plants and Plant-Derived Molecules as Natural immunomodulators, *Biomed Research Internasional*

CURRICULUM VITAE

Nama Tempat/tgl lahir : Maria Immaculata Iwo
Kel. Keahlian Alamat : Ruteng, 14 April 1959
Kantor : Farmakologi Farmasi Klinis
: Ganesa 10, Bandung, 40132

I. RIWAYAT PENDIDIKAN

1978 – 1983 : Sarjana Sains, Farmasi, Institut Teknologi Bandung
1984 : Profesi Apoteker, Institut Teknologi Bandung
1986 : Magister Sains, Farmasi, Institut Teknologi Bandung
1996 : Doktor, Farmasi, Institut Teknologi Bandung

II. RIWAYAT KERJA DI ITB

2000 : Kepala laboratorium Anatomi Fisiologi Manusia SF ITB
2006 - 2010 : Sekretaris Gugus kendali Mutu SF ITB
2010 - 2019 : Koordinator Gugus Kendali Mutu SF ITB
2017 - 2018 : Anggota Komisi Etik Penggunaan Hewan Percobaan ITB
2017 : Penilai Angka Kredit Jabatan/Pangkat Dosen SF ITB
2017 : Narasumber Akreditasi Program Studi Profesi Apoteker SF ITB
2007 - 2018 : Anggota Satuan Penjaminan Mutu ITB
2018 : Anggota Pelaksanaan Ujian Apoteker Sekolah Farmasi ITB
2018 : Anggota Re-Akreditasi Program Magister Keolahragaan SF ITB
2019 : Ketua Workshop Good Clinical Practice SF ITB
2019 : Anggota Pelaksanaan Ujian Apoteker Sekolah Farmasi ITB
2019 : Narasumber Akreditasi Program Studi Doktor Farmasi SF ITB
2020 : Narasumber Re-Akreditasi Program Studi Sarjana Farmasi Klinik dan Komunitas SF ITB
2021 - 2024: Anggota Senat SF ITB
2022 : Anggota Pelaksanaan Ujian Apoteker Sekolah

Farmasi ITB
2022 : Asesor Auditor AMI ITB
2023 : Penilai Angka Kredit Jabatan/Pangkat dosen SF ITB
2023 : Asesor BKD
2024 : Anggota KPPS SF ITB

III. RIWAYAT KEPANGKATAN

1986 - Januari : IIIa
1991 - April : IIIb
1997 - Oktober : IIIc
2001 - April : III d
2008 - April : IV/a
2010 - April : IV/b
1 Oktober 2024 : IV/c

IV. RIWAYAT JABATAN FUNGSIONAL

01-06-1987: Asisten Ahli Madya
01-03-1991: Asisten Ahli
01-06-1997: Lektor Muda
01-12-2000: Lektor Madya
01-01-2001: Lektor
01-11-2007: Lektor Kepala
01-02-2024: Guru Besar

V. KEGIATAN PENELITIAN

Indonesia: Research & Education Project Grants

1. ITB: 2012 – 2013, 2014 - 2015
2. PP2TKO ITB: 2014
3. PUPT: 2015
4. PU BBRC ITB: 2015
5. PUPT ITB: 2015, 2016
6. P3MI ITB: 2017, 2019
7. Industri Farmasi Nasional: 2018
8. Subdit Pangan, BTP, BPOM RI: 2019, 2022

9. Ristek Dikti: 2020
10. LPIK ITB: 2020

VI. KERJASAMA

Jejaring kerjasama dalam negeri:

1. PT Bio Farma Tbk (Uji toksisitas produk vaksin, 2010-sekarang)
2. PPPOMN BPOM RI (Pembuatan metode analisis uji-uji produk biologi, 2012 – sekarang)
3. Subdik BTP BPOM RI (Pengujian keamanan BTP, 2012 – sekarang)
4. PT Kalbe Farma (Pengembangan Produk dan Pengujian Khasiat Farmakologi, 2010 – sekarang)
5. Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya (Pembuatan Antibodi Monoklonal, 2015)
6. PT Soho Industri (Pengembangan metode uji khasiat farmakologi dan farmakokinetika, 2015-)
7. PT Nutrasetikal (Pengembangan produk nutrasetikal dan functional food, 2020)
8. PT Orang Tua Grup (Pengujian khasiat produk 2010 -)
9. PT Pertapa Nirmala (Pengujian khasiat produk)
10. KMEI Kemenkes RI (Pengujian keamanan vaksin COVID- 19, 2020)

Jejaring kerjasama luar negeri:

1. Invited speaker – SF ITB - The 3rd Asia Conference on Pharmaceutical Sciences “*Expecting the role of pharmaceutical sciences in discovering future medicines*”, 2018
2. Participant - Frontier Biotechnology - *New Insights for Analysis of Biomolecules in Food and Medical with Mass Spectrometry*, NCKU Taiwan, 2017
3. *Animal handling, Injection (parenteral administration), Mouse-bleeding* – Lausanne University, Switzerland, 2013)
4. *Biotechnology and instrument analysis workshop* – National Cheng Kung University Medical College, Tainan, Taiwan, 2017

VII. PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

Ditampilkan pada kegiatan 5 tahun terakhir

1. Narasumber dan instruktur (*Animal Handling*) – Universitas Setia Budi, 2019

2. Seminar Nasional IAI –SF ITB: Peran Sistem Imun dalam menghadapi COVID-19 (Pembicara, 2020)
3. Imunitas terhadap SARS-CoV-2 – STIKes BTH Tasikmalaya (Pembicara, 2020)
4. Validator AK dan AL Akreditasi Perguruan Tinggi Farmasi: 2020 – sekarang
5. Webinar *National Pharmaceutical Seminar Event* (NPSE) - Universitas Mataram (Pembicara, 2020)
6. Webinar “*Nutraceutical for Human Health*” – Bandung (Pembicara, 2020)
7. Webinar “Kupas Tuntas Penggunaan Vaksin COVID- 19” - Universitas Aisyah Pringsewu, Lampung (Pembicara, 2021)
8. Asesor Akreditasi Perguruan Tinggi Farmasi: 2021, 2022
9. Validator Akreditasi Perguruan Tinggi Farmasi: 2021, 2023
10. Pengabdian masyarakat pada penderita Diabetes Mellitus di Puskesmas Bandung dan Jatinangor (Pembicara, 2022)
11. Sistem Penjaminan Mutu PS Sarjana Farmasi – Universitas Mulawarman (Narasumber, 2022)
12. Imunomodulator: Kebutuhan dan tantangan - Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi (Pembicara, 2022)
13. *Green Pharmacy: From Innovation Towards Development and Application for the Bright Future* – (Pembicara, 2022)
14. Asesor Monev Akreditasi Perguruan Tinggi Farmasi: 2022 – sekarang
15. Narasumber - Studium Generale Angkatan IV Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Almarisa Madani: Nutrisi yang sehat dan seimbang untuk memelihara daya tahan tubuh, 2024)
16. Narasumber (PPOMN: Workshop : Systemic Toxicity Testing, 3-4 Juni 2024)
17. Narasumber (Fakultas Farmasi Universitas Pertahanan : Guest speaker: Peran Farmasi dalam penguatan sistem imun terhadap malaria di tingkat nasional, 18 September 2024).
18. Pengabdian kepada masyarakat di daerah 3T (PPMI 2024) : Edukasi Nutrisi sehat dan seimbang untuk mengatasi stunting di Desa Sabu Rajjua , NTT.

VIII. PUBLIKASI

Refereed journals:

1. **Iwo, M. I.**, Soemardji, A. A., & Retnoningrum, D. S. (2000). Immunostimulating Effect of Pule (*Alstonia scholaris* LR Br., Apocynaceae) Bark Extracts. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 23(2, 3, 4), 177-183.
2. **Iwo, M. I.**, Soemardji, A. A., & Hanafi, M. (2013). Sunscreen Activity of α -mangostin from the Pericarps of *Garcinia Mangostana*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(6), 070-073.
3. Rohdiana, D., Suganda, A. G., Wirasutisna, K. R., & **Iwo, M. I.** (2014). Xanthine Oxidase Inhibitory and Immunomodulatory Activities of Fifteen Grades Indonesia Orthodox Black Tea. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(5), 39-42.
4. Uthia, R., **Iwo, M. I.**, & Wachjudi, R. G. (2014). Factors that Affect the Quality of Life of Systemic Lupus Erythematosus Patients Treated at Rsup Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Health*, 17(22.3), 58-77.
5. Rohdiana, D., Suganda, A. G., Wirasutisna, K. R., & **Iwo, M. I.** Isolation of Xanthine Oxidase Inhibitor Compounds of Pekoe Fanning Black Tea and Their Activity on Interferon- γ Production In Vivo.
6. Sunarni, T., Leviana, F., Fidrianny, I., **Iwo, M. I.**, & Wirasutisna, K. R. (2015). Antihyperuricemic activity of four plants Annonaceae Using Hyperuricemic Rats Model and Enzyme Assay. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(6), 250-253.
7. Tofiana, F. A., **Iwo M, I.**, Kartasasmita, R. E., & Elfahmi (2016). Stigmasterol Content of *Artemisia Annu L.* and The Phytosterol Profile. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(8), 239-241. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2016.v9s2.13678>
8. Megantara, S., **Iwo, M. I.**, Levita, J., & Ibrahim, S. (2016). Determination of Ligand Position in Aspartic Proteases by Correlating Tanimoto Coefficient and Binding Affinity with Root Mean Square Deviation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(1), 125-129.
9. Rachmawati, H., Sulastri, E., **Iwo, M. I.**, Safitri, D., & Rahma, A. (2016). Bromelain Encapsulated in Self Assembly Nanoemulsion Exhibits Better Debridement Effect in Animal Model of Burned Skin. *Journal of Nano Research*, 40, 158-166.

10. Ih, H., Kusharyanti, I., & **Iwo, M. I.** (2016). Antiarthritic Activity of Pacar Air (*Impatiens balsamina* Linn.) Herb Extract in Animal Model of Rheumatoid Arthritis–An Autoimmune Disease. *International Journal of PharmTech Research*, 9(3), 131-137.
11. Asmaliani, I., & **Iwo, M. I.** (2016). The Effect from Methanol Extract of Jackfruit Leaves (*Artocarpus heterophyllus* Lam) in Rheumatoid Arthritis Rat Induced Collagen Type II. *Der Pharmacia Lettre*, 8(18), 180-184.
12. Pramitaningastuti, A. S., & **Iwo, M. I.** (2016). The Effect of Ethanolic Extract and Juice of Malacca (*Phyllanthus emblica* L.) Fruit in Rat Model Stroke. *Der Pharm. Lett*, 8, 147-155.
13. **Iwo, M. I.**, Sjahlim, S. L., & Rahmawati, S. F. (2017). Effect of Vernonia amygdalina Del. Leaf Ethanolic Extract on Intoxicated male Wistar Rats Liver. *Scientia pharmaceutica*, 85(2), 16.
14. Sunarni, T., Fidrianny, I., **Iwo, M. I.**, & Wirasutisna, K. R. (2017). Constituent and Antihyperuricemic Activity of Stelechocarpus burahol Leaves Subfractions. *Asian J. Pharm. Clin. Res*, 10, 435-439.
15. Sunarni, T., Fidrianny, I., **Iwo, M. I.**, & Wirasutisna, K. R. (2017). Constituent and Antihyperuricemic Activity of Stelechocarpus burahol Leaves Subfractions. *Asian J. Pharm. Clin. Res*, 10, 435-439.
16. Megantara, S., Halimah, H., Putrianty, A., Tjahjono, D. H., Kartasasmita, R. E., **Iwo, M. I.**, Levita, J., & Ibrahim, S. (2018). Microwave-Assisted Synthesis of Hydroxybenzylidene- Andrographolides and Its Inhibitory Activity against HIV-1 Protease. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(3), 009-013.
17. Megantara, S., Levita, J., **Iwo, M. I.**, & Ibrahim, S. (2018). Absorption, Distribution and Toxicity Prediction of Andrographolide and Its Derivatives as Anti-HIV Drugs. *Res J Chem Environ*, 22, 82-5.
18. Ramanian, N. S., **Iwo, M. I.**, Apriantono, T., & Winata, B. (2020). The Effect of Social Interaction and Environment on Aerobic Dance on Salivary Cortisol. *Physiotherapy Quarterly*, 28(3), 14-20.
19. Palupi, D. H. S., Retnoningrum, D. S., **Iwo, M. I.**, & Soemardji, A. A. (2020). Leaf Extract of artocarpus altilis [park.] Fosberg has Potency as Antiinflammatory, Antioxidant, and Immunosuppressant. *Rasayan J Chem*, 13(1), 636-46.
20. **Iwo, M. I.**, Arifin, P. F., Mus, N. M., Susilowidodo, R. A., & Wisastra, R. (2021). Acute Toxicity Study of Anti-diarrheal Herbal Combination in Mice. *Toxicology International*, 177-183.

21. Purkon, D. B., **Iwo, M. I.**, Soemardji, A. A., Rahmawati, S. F., Fadhilillah, F. M., & Nadhifah, A. (2021). Immunostimulant Activity of *Marchantia paleacea* Bertol. Herb Liverwort Ethanol Extract in BALB/c Mice. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 32(4), 464-473.
22. Sulistiarini, R., Soemardji, A. A., Elfahmi, **Iwo, M. I.**, Puspitasari, D. J., Prabandari, E. E., & Waluyo, D. (2022). Antiplasmodial Activity and Malate Quinone Oxidoreductase Inhibitor of Steroid Isolated from *Fibraurea tinctoria*. *Rasayan Journal of Chemistry*, 15(1).
23. Faradilla, M., & **Iwo, M. I.** (2014). Immunomodulatory Effect of Polysaccharide from White Turmeric [*Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe)] Rhizome. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 12(2), 273-278.
24. Sulistiarini, R., Soemardji, A. A., Elfahmi, & **Iwo, M. I.** (2020). Pharmacological Activities of Three Kinds" Kayu Kuning": *Arcangelisia flava*, *Fibraurea tinctoria*, and *Coscinium fenestratum*-an short review.
25. Purkon, D. B., Fadhilillah, F. M., Maigoda, T. C., **Iwo, M. I.**, Soemardji, A. A., Nadhifah, A., & Sudaryat, Y. (2022). Phytochemical use in Ethnomedicine and Therapeutic Activities of Marchanita Genus. *Journal of Vocational Health Studies*, 5(3), 174-185.
26. **Iwo, M. I.**, Adlia, A., Septila, S. I., Pratama, Y. A., & Purkon, D. B. (2022). Antithrombotic and Antioxidant Activities of Binahong [*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis] Leaf Ethanol Extract and Its Nanoemulsion Preparation in Swiss Webster Mice. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 6(2), 120-132.
27. Priani, S. E., Darijanto, S. T., Suciati, T., & **Iwo, M. I.** (2013). Formulasi Sediaan Emulgel untuk Penghantaran Transdermal Ketoprofen. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 38(1), 37.
28. Olii, A. T., Pamudji, J. S., Mudhakhir, D., & **Iwo, M. I.** (2014). Pengembangan, Evaluasi, dan Uji Aktivitas Antiinflamasi Akut Sediaan Nanoemulsi Spontan Minyak Jintan Hitam. *Jurnal Farmasi Indonesia Vol*, 7(2), 78.
29. Papeo, D. R. P., **Iwo, M.I.**, & Rukmawati, I. (2021). Hubungan Antara Kepatuhan Minum Obat (MMAS-8) dan Kualitas Hidup (WHOQOL-BREF) Penderita Tuberkulosis Di Puskesmas Di Kota Bandung. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(2), 86-97.
30. **Iwo, M. I.**, Insanu, M., & Dass, C. A. S. (2014). Development of Immunonutrient from Pumpkin (*Cucurbita moschata* Duchense Ex. Lamk.) Seed. *Procedia chemistry*, 13, 105-111.

31. **Iwo, M. I.**, Alfaridzi, M. A., & Muhammad, H. N. (2023). Potential sources of chemopreventive agents from Indonesian plants against colorectal cancer: A review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 13(4), 011-029.
32. Dwita, L. P., **Iwo, M. I.**, Elfahmi, E., & Mauludin, R. (2023). Neuroprotective Effects of Phyllanthus Debilis on Rat's Hippocampus. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences. Assiut*, 46(1), 529- 535.
33. Dwita, L. P., **Iwo, M. I.**, Elfahmi, & Mauludin, R. (2023). Brain Antioxidant Properties of Piper Cubeba L. Extracts and Essential Oil. *Farmacia*, 71(2), 296-302.
34. Dwita, L. P., **Iwo, M. I.**, Mauludin, R., & Elfahmi (2022). Neuroprotective potential of lignan-rich fraction of Piper cubeba L. by improving antioxidant capacity in the rat's brain. *Brazilian Journal of Biology*, 82, e266573.
35. **Iwo, M. I.**, Pratiwi, B., & Sunny, K. O. (2023). Literature Review of D-Dimer Levels on Disease Severity and Mortality, Along with Benefits of Anticoagulants in Covid-19 Patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 13(5), 493
36. Nafi'ah, R., Sumirtapura, Y. C., Darijanto, S. T., & **Iwo, M. I.** (2023). Diffusion and Lipolysis Test on Forskolin Microemulsion Gel. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(4).
37. Nafi'ah, R., Sumirtapura, Y. C., Darijanto, S. T., & **Iwo, M. I.** (2023). Development of the Forskolin Microemulsion Formula and its Irritation Test on Rabbits. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(5), 285.
38. Indrawijaya, Y. Y. A., Hamijoyo, L., Artarini, A. A., & **Iwo, M. I.** (2023). Genetic Polymorphisms Associated with Cyclophosphamide Outcome and Risk of Toxicity in Patients with Lupus Nephritis. *Acta Medica Indonesiana*, 55(3), 343.
39. 38. Indrawijaya Y.Y.A, Artarini, A.A., Hamijoyo, L, **Iwo, M.I.** (2024): GSTA1 gene polymorphisms are associated with cyclophosphamide effectiveness in lupus nephritis patients: A case-control study in Indonesia. *Narra J* 2024; 4 (X): e1144 - [http://doi.org/10.52225/narra.v4i\[X\].1144](http://doi.org/10.52225/narra.v4i[X].1144)
40. 39. Indrawijaya, Y. Y. A., **Iwo, M. I.**, Artarini, A. A., dan Hamijoyo, L. (2023): Development of GSTA1, CYP2C19, and CYP2B6 Gene Polymorphism Detection Methods on The Response Of Cyclophosphamide Therapy For Lupus Nephritis Patients, *Lupus Science & Medicine*, 10 (Suppl 1), 2023. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/lupus-2023-KCR.208> (Published: Q1).

41. Faradilla, M., Fidrianny, I., & **Iwo, M. I.** (2024). Medicinal Plants as Immunosuppressive Agents. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 17(2), 920-926.
42. Faradilla, M. Fidrianny, I., **Iwo, M.I.** (2024). Antioxidant and immunomodulatory activities of ethanol extracts from *Syzygium cumini* L. Skeels and *Pogostemon cablin* Benth. *Narra J*, 4(3).
43. Purwaniati, Insanu, M., **Iwo, M. I.** & Kartasasmita, R.E. (2024). The Antimicrobial Activity of Ginggang (*Leea aequata* L.) Leaf Extract as Preservative and Antiseptic. *Research Journal of Pharmacy and Technology* [Published in December 2024]
44. Kartasasmita, R. E., Insanu, M., & **Iwo, M. I.** (2024). Pharmacological Activities, Isolated Compounds, Toxicity, and Potential for New Drug Discovery from the Genus *Leea*. *Indonesian Journal of Pharmacy/Majalah Farmasi Indonesia*, 35(1)

Dalam buku

1. **Iwo, M. I.**, dkk. (2015). Metode Analisis Produk Biologi dan Toksikologi. Jakarta: PPOMN.
2. **Iwo, M. I.**, Reyaan, I. B. M., Pramastya, H., Sari, F. P., Lufiandati, D., Salsabila, H., Devi, M. S. dan Bernardo, F. O. (2024). *Nutrisi Sehat & Seimbang: Bebas Stunting*. Bandung: ITB Press.
3. **Iwo, M. I.**, Lufiandati, A. D., Devi, M. S., Bernardo, F. O. & Salsabila, H. (2024). *Nutrisi Klinis: Sains dan Aplikasinya*. Bandung: ITB Press (*under review*)
4. *Immunomodulator (under review)*

Lain-lain

1. Pembicara dalam the 3rd Asia Conference on Pharmaceutical Sciences “*Expecting the role of pharmaceutical sciences in discovering future medicines*”
2. Pembicara dalam Konferensi Asia PharmV, Ton Duc Tang University, Ho Ci Minh, Vietnam “*In vivo antidiarrheal effect of andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) fruit ethanol extract*”

IX. PENGHARGAAN

Awards

1. Penghargaan Satya Lencana Karya 20 tahun berkarya, 2010

2. Best Presenter pada Seminar Internasional ICMNS, 2010
3. Penghargaan 25 tahun Pengabdian di ITB, 2011
4. Penghargaan sebagai Peneliti Riset Inovasi ITB, 2015
5. Satyalancana Karya Satya XXX Tahun, 2018
6. Penghargaan Pengabdian 35 Tahun ITB, 2021

Penghargaan di Bidang Pengajaran di ITB, 2024 Hibah Penelitian

1. PPMI ITB, 2017
2. LPIK ITB, 2020
3. PPMI ITB, 2021
4. Riset ITB, 2022

X. SERTIFIKASI

1. Sertifikasi Dosen
2. Hak Cipta Kekayaan Intelektual Program Komputer PILOK.ID (nomor pencatatan: 000786291) Diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia pada 1 September 2024.



📍 Gedung STP ITB, Lantai 1,
Jl. Ganesa No. 15F Bandung 40132
☎️ +62 22 20469057
🌐 www.itbpress.id
✉️ office@itbpress.id
Anggota Ikapi No. 043/JBA/92
APPTI No. 005.062.1.10.2018

**Forum Guru Besar
Institut Teknologi Bandung**

Jalan Dipati Ukur No. 4, Bandung 40132
E-mail: sekretariat-fgb@itb.ac.id
Telp. (022) 2512532
🌐 fgb.itb.ac.id [FgbItb](#) [FGB_ITB](#)
 [@fgbitb_1920](#) [Forum Guru Besar ITB](#)

