

Respon Imun Bawaan 18 β -Glycyrrhetic Acid (GRA) sebagai Immunomodulator dalam Leishmaniasis

Amalia Ulya Rohim, Erly Sulistanti, Husnul Ma'rifah, Siti Muhsonah Oktaviana

Abstrak

Leishmaniasis merupakan suatu penyakit akibat infeksi parasit genus *Leishmania* melalui gigitan lalat pasir betina yang mengakibatkan penurunan sistem imun tubuh. Kasus *Leishmaniasis* setiap tahun sebesar 2.000.000 kasus. Review jurnal ini bertujuan untuk mengilustrasikan gambaran mengenai mekanisme 18 β -Glycyrrhetic Acid (GRA) sebagai *antileishmaniasis*. GRA dari akar manis memiliki aktivitas sebagai imunomodulator pada *Leishmaniasis*. Metode yang digunakan berupa telaah literatur ilmiah baik dalam database elektronik dari tahun 1990 hingga 2009 (NCBI, Google Cendekia, Google Search) maupun buku dengan kata kunci *Leishmaniasis*, 18 β -Glycyrrhetic Acid, imunitas bawaan, sitokin dan mekanisme GRA sebagai *antileishmaniasis*. GRA dari akar manis sebagai imunomodulator berpotensi menjadi agen *antileishmaniasis*. Mekanisme kerja GRA yaitu berperan dalam produksi sitokin proinflamasi (IL-12, TNF- α , IFN- γ) dan NO untuk membantu stimulasi makrofag. Pada imunitas bawaan seluler terjadi aktivasi jalur NF κ B dan MAPK oleh senyawa GRA sehingga mampu memproduksi sitokin proinflamasi. Pada imunitas bawaan seluler, Lipofosfoglikan menyebabkan infeksi MFs sehingga terjadi penghambatan produksi NO, tetapi GRA memproduksi metabolit oksidatif berupa NO yang menghambat kerja Lipofosfoglikan sehingga antigen yang terikat reseptor sel B akan mengaktifkan komplemen untuk membantu opsonisasi. Aktivitas imunomodulator GRA pada kedua lengan imunitas bawaan diperoleh dengan aktivasi jalur NF κ B yang berkorelasi dengan peningkatan aktivasi MAPK sehingga sitokin proinflamasi dan NO dapat diproduksi dalam *Leishmaniasis*.

Katakunci

Leishmaniasis; 18 β -Glycyrrhetic Acid (GRA); imunitas bawaan

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: amaliaulya01@gmail.com

1. Pendahuluan

Leishmania merupakan penyakit yang diakibatkan oleh infeksi parasit protozoa intraseluler dari genus *Leishmania* yang diperantarai melalui gigitan lalat pasir betina. *Leishmanial Visceral (LV)* merupakan bentuk infeksi *Leishmaniasis* yang paling berbahaya akibat dari manifestasi klinis yang ditimbulkan.

Pada tahun 2002, WHO memperkirakan sekitar 350 juta orang beresiko tinggi untuk terpapar *Leishmaniasis*. Setiap tahun, diperkirakan terjadi 2.000.000 kasus *Leishmaniasis*, dimana 500.000 kasus dari total kasus merupakan infeksi LV¹.

Agen pengobatan yang digunakan dalam infeksi LV memiliki tingkat keamanan yang rendah, ditunjukkan dengan adanya kasus toksisitas pada Paramomycin dan Liposomal Amphotericin B. Efikasi beberapa agen juga diduga mengalami penurunan yang ditunjukkan dengan relaps kasus yang meningkat tiap tahun. Dari sisi keterjangkauan pasien, agen pengobatan LV hanya bisa dijangkau untuk kalangan menengah ke atas¹⁻³.

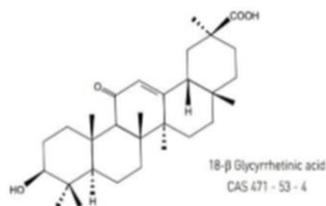
Agen bahan alam mulai dikembangkan sebagai alternatif *antileishmaniasis*. *Glycyrrhiza glabra* L. atau

akar manis memiliki kandungan utama berupa senyawa 18 β -Glycyrrhetic Acid (GRA) yang secara empiris telah digunakan sebagai obat anti infeksi dan imunomodulator. Berdasarkan berbagai studi, GRA dapat memodulasi sistem imun dengan cara meningkatkan respon imun bawaan, khususnya pada aktivitas makrofag⁴.

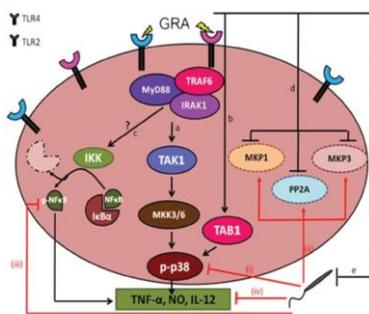
Hal ini menjadi dasar untuk mengulas bagaimana pengaruh GRA terhadap aktivitas imunitas bawaan seluler dan humoral dalam menghadapi infeksi VL. Review jurnal ini bertujuan untuk mengilustrasikan mengenai mekanisme GRA sebagai *antileishmaniasis*.

2. Metode

Metode yang digunakan berupa telaah literatur ilmiah baik dalam database elektronik dari tahun 1990 hingga 2019 (NCBI, Google Cendekia, Google Search) maupun buku dengan kata kunci *leishmaniasis*, 18 β -Glycyrrhetic Acid (GRA), imunitas bawaan, sitokin dan mekanisme GRA sebagai *antileishmaniasis*.



Gambar 1. Struktur 18 β -Glycyrrhetic acid



Gambar 2. Mekanisme GRA sebagai antileishmanial

3. Hasil dan Pembahasan

GRA adalah salah satu senyawa yang terkandung dalam akar manis yang dapat mereduksi produksi sitokin. GRA mengandung 98-102% zat anhidrat, berabentuk bubuk kristal putih, larut dalam etanol 96%, propilen glikol, dan etoksidiglikol. Berikut adalah struktur dari senyawa GRA^{5,6}.

GRA termasuk golongan terpenoid yang diisolasi dari akar manis merupakan salah satu senyawa yang aman secara farmakologis yang telah dikenal sebagai imunomodulator⁷. Oleh karena itu, GRA memiliki mekanisme imunomodulator terhadap infeksi *Leishmania* yang dapat diilustrasikan pada gambar 2, sebagai berikut⁴.

Infeksi *Leishmania* pada sel inang mengakibatkan penghambatan p38 fosforilasi, mengaktifkan fosfatase, menghambat aktivasi NF κ B sehingga menghambat produksi sitokin proinflamasi (IL-12, TNF- α , IFN- γ) untuk stimulasi makrofag dan menghasilkan Lipofosfoglikan yang dapat menghambat produksi NO. Mekanisme GRA dapat dilihat berdasarkan imunitas bawaan, diantaranya :

1. Imunitas Bawaan Seluler

Berdasarkan gambar 2 terdapat Toll like reseptor (TLR) yang diekspresikan pada sistem imun bawaan untuk pengenalan pola molekuler terkait patogen (PAMP). Setelah mengikat ligan dari GRA, TLR 2 dan TLR 4 akan diaktifkan yang mengarah ke aktivasi NF κ B berkorelasi dengan peningkatan aktivasi MAPK untuk produksi sitokin proinflamasi.

Selain itu, GRA dapat mengaktifkan NF κ B dengan menginduksi fosforilasi I κ B- α melalui pemberian sinyal untuk aktivasi IKK (penghambat sub unit kinase kappa- β faktor nuklir beta) sehingga terjadi translokasi NF κ B

dalam nukleus dan mengaktifkan transkripsi dari Inos (c) sehingga memproduksi sitokin.

Disisi lain, GRA juga mengatur aktivasi MAPK melalui jalur kanonik (a) dan jalur non kanonik yang mengarah ke fosforilasi dan aktivasi p38 (b) serta jalur MAPK, ditandai terjadinya penghambatan fosfatase yang mengarah pada defosforilasi dan penghambatan profase kinase utama, sehingga dapat menggerakkan respons sitokin proinflamasi (d) dan *Leishmania* terbunuh (e).

2. Imunitas Bawaan Humoral

Pada *Leishmania donovani*, reseptor mannosefucose (MFR) dan reseptor CR3 bertindak secara independen dalam kehadiran parasit oleh MF sel inang. *Leishmania* menghasilkan zat yang mengurangi efek metabolisme oksidatif dengan menginaktivasi MFs (makrofag), untuk mempertahankan keberadaannya dalam sel inang.

Lipofosfoglikan adalah zat yang berperan sebagai penghambat kuat metabolit oksidatif. Bekerja dengan menghambat enzim PKC dalam produksi metabolit oksidatif. Selain itu, Infeksi MFs oleh *Leishmania* mengarah pada produksi sitokin imunoregulator seperti IL-10 dan TGF- β yang dapat menonaktifkan fungsi MFs. Infeksi MFs oleh *Leishmania* melibatkan beberapa reseptor atau interaksi ligan pada permukaan sel, seperti antibody FcR, komponen dari komplemen/CR.

Adanya senyawa GRA yang dapat produksi metabolit oksidatif berupa NO, maka antigen yang sebelumnya berikatan dengan reseptor sel B akan mengaktifasi komplemen untuk bisa berikatan yang dimana komplemen juga memiliki reseptor pada makrofag FcR sehingga membantu proses opsonisasi terhadap antigen⁸.

4. Kesimpulan

GRA memiliki aktivitas imunomodulator pada imunitas bawaan baik seluler maupun humoral dengan mengaktifasi jalur NF κ B yang berkorelasi dengan peningkatan aktivasi MAPK sehingga dapat produksi sitokin proinflamasi (IL-12, TNF- α , IFN- γ) dan NO dalam *Leishmaniasis*.

Daftar Pustaka

1. Widana IDKK, Hilmawan A. Urgensi Pencegahan dan Pengendalian Risiko Infeksi *Leishmaniasis* atas Kontingen Garuda di Lebanon. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*. 2019;18(1):34–41.
2. Hendrickx S, Guerin P, Caljon G, Croft S, Maes L. Evaluating drug resistance in visceral leishmaniasis: the challenges. *Parasitology*. 2018;145(4):453–463.
3. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(1):111–126.
4. Gupta P, Ukil A, Das PK. Bioactive Component of Licorice as an Antileishmanial Agent. *Licorice Ingredients: Biological Activities and Action Mechanisms of*. 2017;3:147.

5. Nurmalina R, Valley B. Herbal legendaris untuk kesehatan anda. Jakarta: PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. 2012;.
6. Schoolary E. Issues in General Food Reserch: 2011 Edition. Schoolary Editions, Atlanta. 2011;.
7. Ukil A, Kar S, Srivastav S, Ghosh K, Das PK. Curative Effect of 18 β -Glycyrrhetic Acid in Experimental Visceral Leishmaniasis Depends on Phosphatase-Dependent Modulation of Cellular MAP Kinases. PLoS ONE. 2011;6(12).
8. Geiger A, Bossard G, Sereno D, Pissarra J, Lemesre JL, Vincendeau P, et al. Escaping Deleterious Immune Response in Their Hosts: Lessons from Trypanosomatids. *Frontiers in Immunology*. 2016;7.