

# STUDI IMUNOSTIMULAN EKSTRAK TOMAT PADA INFEKSI PLASMODIUM BERGHEI

---

**Retno Sri Iswari**

Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang  
Email: iswari\_retno@yahoo.com

**Abstrak.** Alternatif penanggulangan kasus malaria melalui peningkatan status imunitas tubuh sehingga tidak terjadi penyakit karena infeksi Plasmodium atau untuk mengurangi bahkan membunuh parasit tersebut adalah menggunakan tomat (*Lycopersicon esculentum* Mill). Penelitian dilakukan menggunakan desain penelitian *Posttest Randomized Control Group Desain*. Rancangan penelitian menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan 5 perlakuan, setiap perlakuan dengan 7 ulangan. Kelompok kontrol negatif ( $K^-$ ) diberi pakan standart, Kelompok kontrol positif ( $K^+$ ), diberi pakan standart dan klorokuin dan diberi klorokuin. Kelompok perlakuan ( $P_1, P_2$  dan  $P_3$ ) diberi pakan standart dan ekstrak tomat dengan dosis 0,1, 1, dan 10 mg/kgBB/hari per oral selama 16 hari. Pada hari ke-17 semua kelompok diinfeksi dengan  $10^7$  *Plasmodium berghei* intraperitoneal. Pada hari ke-8 setelah mencit diinfeksi mencit dibunuh, kemudian dilakukan pemeriksaan IFN- $\gamma$ , IL-4 dan IL-12. Data dianalisis dengan analisa varians (ANOVA) satu jalan, dilanjutkan dengan Least Significant Difference (LSD). Hasil uji LSD pada kadar IFN- $\gamma$ , IL-4 dan IL-12 menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p \leq 0,05$ ), antara yang diberi ekstrak tomat ( $P_2$  dan  $P_3$ ) dengan yang tidak diberi ekstrak tomat ( $K^-$  dan  $K^+$ ), kecuali untuk yang diberi ekstrak tomat 0,1 mg/KgBB tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan yang tidak diberi ekstrak tomat. Kesimpulan penelitian adalah dosis yang paling efektif meningkatkan status imunitas tubuh untuk mengurangi bahkan membunuh parasit dalam tubuh adalah pemberian ekstrak tomat dengan dosis 10 mg/kgBB/hari.

Kata kunci: Ekstrak tomat, *Plasmodium berghei*, kadar FN- $\gamma$ , kadar IL-4, kadar IL-12

## PENDAHULUAN

Program upaya peningkatan kesehatan masyarakat terhadap penyakit malaria antara lain dengan menurunkan angka kesakitan malaria masih belum berjalan maksimal. Hal ini diantaranya disebabkan untuk daerah terpencil yang jauh dari tempat pengobatan banyak menghadapi kendala, diantaranya adalah kesulitan transportasi. Sehingga ketersediaan obat malaria yang disediakan pemerintah secara murah atau bahkan gratis tidak terjangkau oleh masyarakat, akibatnya KLB

malaria masih tetap terjadi dan beban terbesar dari penyakit malaria adalah malaria merupakan penyakit endemik.

Menurut perhitungan pada tahun 2010 terdapat 219 juta kasus malaria di 14 negara dan 660 ribu kematian di 17 negara. Kematian akibat malaria terutama terjadi pada kelompok-kelompok yang mempunyai resiko tinggi seperti bayi, anak balita dan ibu hamil, serta kelompok usia produktif, sehingga secara langsung dapat menurunkan produktivitas kerja. Angka kematian akibat malaria telah berkurang lebih dari 25% secara global sejak tahun 2000 (WHO, 2012). Di Indonesia malaria merupakan salah satu penyakit menular yang masih memerlukan perhatian. Angka kesakitan malaria tahun 2002 di Jawa-Bali sebesar 0,47 per 1000 penduduk dan luar Jawa 22,3 per 1000 penduduk, sehingga untuk mengatasinya obat anti malaria dan imunostimulan mempunyai peran yang sangat penting. Namun demikian, obat anti malaria bukan merupakan satu-satunya obat untuk menyembuhkan penyakit infeksi. Faktor lain seperti status kekebalan penderita memegang peranan penting. Imunitas seluler mempunyai peranan dalam pertahanan melawan penyakit infeksi, terutama yang disebabkan oleh bakteri patogen intra seluler, jamur, virus dan protozoa (Hadisaputra, 2001). Bakteri intra seluler menstimulasi makrofag mensekresikan IL-12 yang mengaktifkan sel NK dan juga menstimulasi perkembangan sel Th1 dan mengaktifkan sel T CD<sub>8</sub><sup>+</sup>. Ketiga jenis sel yang teraktifkan tersebut mensekresikan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang akan mengaktifkan makrofag sehingga makrofag tersebut dapat membunuh bakteri intraseluler (Abbas and Lichtman, 2003).

Hasil penelitian yang dilakukan Iswari dan Susanti (2012) pada mencit strain Swiss jantan yang diberi ekstrak tomat dan diinfeksi *Plasmodium berghei* menunjukkan adanya aktivitas imunostimulan. Aktivitas tersebut ditunjukkan terjadinya peningkatan: (1) jumlah limfosit; (2) kadar NO makrofag; dan (3) indeks fagositosis. Berdasarkan hasil tersebut, perlu dikembangkan penelitian untuk melengkapi mekanisme ekstrak tomat sebagai imunostimulan imunitas seluler terhadap infeksi Plasmodium, dari segi stimulasi sitokin.

Tomat merupakan salah satu jenis sayuran yang tidak asing lagi bagi masyarakat Indonesia, salah satunya adalah jenis *Solanum lycopersicum* Mill yang sekarang disebut *Lycopersicum esculentum* Mill. Jenis tomat ini enak dimakan dan banyak dijual di pasar sebagai tomat komersial. Menurut Agarwal dan Rao (2003), 100 gram tomat mengandung 12,70 mg likopen. Selain mengandung likopen, tomat juga mengandung  $\beta$ -karoten (42,89 mg), Thiamin (60  $\mu$ g), vitamin C (40 mg), besi (0,5 mg), seng (13 mg), dan asam folat (14 mg). Kesemua senyawa yang terkandung dalam tomat berkaitan dengan kekebalan terhadap penyakit infeksi, termasuk infeksi plasmodium (Caufield, 2004).

Kandungan tomat yang berkaitan dengan perannya sebagai imunostimulan adalah likopen. Likopen merupakan suatu karotenoid yang mempunyai sifat larut dalam lemak, dapat disintesis oleh tumbuhan dan beberapa mikroorganisme, tetapi tidak dapat disintesis oleh hewan dan

manusia. Likopen merupakan pigmen merah dalam tomat, terdiri dari 40 karbon rantai terbuka (*acyclic*) dengan 13 ikatan rangkap (11 terkonyugasi dan 2 tidak terkonyugasi), dan mempunyai beberapa bentuk isomer *in vivo* yaitu *trans* dan *cis*. Pemrosesan dan pemanasan menyebabkan meningkatnya perubahan dari konfigurasi *trans* ke konfigurasi *cis*, sehingga menyebabkan meningkatnya persentase dari isomer *cis*-likopen. Selain itu pH lambung yang rendah diduga menyebabkan isomerisasi likopen menjadi bentuk *cis*-likopen (Boileau *et al.*, 2002). Bentuk *cis*-likopen lebih mudah diabsorpsi dan *bioavailabilitasnya* lebih baik.

Ekstrak tomat merupakan salah satu senyawa yang berfungsi sebagai imunomodulator. Senyawa yang terkandung dalam tomat dilaporkan berkaitan dengan kekebalan terhadap penyakit infeksi, termasuk infeksi Plasmodium (Caufield, 2004). Mengonsumsi tomat sebagai sumber likopen dapat meningkatkan IL-2 dan IL-4. IL-2 akan memacu pertumbuhan sel T dan meningkatkan sekresi IFN- $\gamma$  yang selanjutnya akan meningkatkan imunitas seluler yang dilakukan oleh makrofag dan menurut Argawal *et al.* (2003) peran likopen tomat adalah meregulasi sel T. Maka diperkirakan bahwa ekstrak tomat akan memberikan efek yang menguntungkan yaitu meningkatkan kadar IFN- $\gamma$  yang akan mengaktifkan makrofag dan meningkatkan kadar IL-12. IL-12 akan memacu produksi imunoglobulin yang secara tidak langsung akan meningkatkan kemampuan fagositosis sel-sel ini terhadap eritrosit yang terinfeksi parasit malaria. Oleh karena itu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak tomat terhadap kadar IFN- $\gamma$ , IL-4 dan IL-12 pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan laboratoris yang dilakukan secara *in vivo*. Rancangan penelitian menggunakan rancangan Acak lengkap dengan penelitian *Posttest Only Randomized Controlled Group Design* (Campbell & Stanley, 1996). Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 35 ekor mencit (*Mus musculus*) strain Swiss yang diperoleh dari Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta, umur 6-8 minggu dengan berat badan 26-30 gram yang dibagi menjadi kelompok K<sup>-</sup> sebagai Kontrol, yaitu kelompok mencit strain Swiss yang tidak diberi likopen tomat. Kelompok kontrol positif (K<sup>+</sup>), yaitu kelompok mencit strain Swiss yang diberi klorokuin 5mg/KgBB. Kelompok perlakuan satu (P<sub>1</sub>), yaitu kelompok mencit strain Swiss yang diberi likopen tomat per oral sebesar 0,1 mg/KgBB/hari. Kelompok perlakuan dua (P<sub>2</sub>), yaitu kelompok mencit strain Swiss yang diberi likopen tomat per oral sebesar 1 mg/KgBB/hari. Kelompok perlakuan tiga (P<sub>3</sub>), yaitu kelompok mencit strain Swiss yang diberi likopen tomat per oral sebesar 10 mg/KgBB/hari.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: *sputit disposable* 1cc, 10cc dengan jarum ukuran 18 atau gauge, timbangan elektrik, tabung reaksi, gelas ukur, sonde lambung, vortex genie, kandang mencit, seperangkat alat bedah, *yellow and blue tip*, *incubator CO<sub>2</sub> 5%*, *laminar*

*air flow*, pipet ukuran 25ml dan 50ml, tabung sentrifuse 15ml dan 50 ml, *ELISA reader*, pipet Pasteur, pipet ependorf, mikro pipet 25ml dan 50 ml, sentrifugasi sigma 310AK yang dilengkapi pengatur suhu, *micro plate 24 well* dan *96 well* dasar rata, *thermonox plastic coverslip* diameter 13mm, *falcon blue max 15ml*, *polypropylene conical tube*, aluminium foil. Sedangkan bahan-bahan yang digunakan meliputi serum darah mencit, *Plasmodium berghei*, mencit strain Swiss, dan pakan mencit diperoleh dari Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran UGM. Reagen yang dibutuhkan adalah Roswell park Memorial Institute (RPMI) komplet, larutan RPMI 1640, *Foetal Bovine Serum*(FBS) 10%, alkohol 70%, penicilin dan streptomycin, asam asetat 3%, *Phosphate Buffered Saline* (PBS), reagen Griess (reagen chromogenic), canada balsam, aquadest steril, KIT mouse IFN $\gamma$ , IL-4, dan IL-12 ELISA produksi Bender MedSystems.

Mencit mendapat pakan standar, dan diberi ekstrak tomat sesuai dosis per kelompoknya, diberikan per oral setiap hari selama 16 hari. Pada hari ke-17 siinfeksi  $10^7$  *Plasmodium berghei* intraperitoneal. Kemudian pada hari ke-8 setelah mencit diinfeksi, mencit dibunuh untuk dilakukan pemeriksaan IFN $\gamma$ , IL-4, dan IL-12.

Data yang terkumpul dilakukan *cleaning*, *coding* dan tabulasi. Selanjutnya dientry ke dalam komputer dan dilakukan analisis diskriptif data. Pada analisis diskriptif, data disajikan sebagai rerata, simpang baku dan median. Sebelum dilakukan analisis lebih lanjut, dilakukan uji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov. Uji hipotesis menggunakan One-Way ANOVA dengan uji F. Data yang diperoleh berdistribusi normal, maka dilakukan uji lanjut dengan uji *Least Significant Difference* (LSD). Analisis statistik dibantu dengan program SPSS 12 (Santoso, 2002). Nilai signifikansi dalam penelitian ini apabila variabel yang dianalisis memiliki  $P \leq 0,05$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Data hasil pengukuran kadar IL-12, kadar IFN- $\gamma$  dan kadar IL-4 disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1. Rerata hasil penghitungan kadar IL-12, IFN- $\gamma$  dan IL-4**

Perlakuan	Kadar IL-12	Kadar IFN- $\gamma$	Kadar IL-4
K <sup>-</sup>	1,065	5,021	2,236
K <sup>+</sup>	1,003	5,305	1,951
P <sub>1</sub>	1,276	6,106	2,410
P <sub>2</sub>	3,226	7,605	3,370
P <sub>3</sub>	4,009	9,657	4,202

Keterangan:

Kelompok K<sup>-</sup> : kelompok kontrol negatif, hanya diberi pakan standar

Kelompok K<sup>+</sup> : kelompok kontrol positif, diberi pakan standar dan klorokuin

Kelompok P<sub>1</sub> : diberi ekstrak tomat 0,1 mg/KgBB

Kelompok P<sub>2</sub> : diberi ekstrak tomat 1 mg/KgBB

Kelompok P<sub>3</sub> : diberi ekstrak tomat 10 mg/KgBB

Dari Tabel 1 dapat dilihat bahwa rerata kadar IL-12 antar kelompok berbeda, demikian juga untuk rerata kadar IFN- $\gamma$  dan IL-4 antar kelompok berbeda. Untuk mengetahui apakah perbedaan

tersebut signifikan atau tidak data diuji secara statistik. Data berdistribusi normal maka dilakukan uji analisis varian satu jalan (*one way ANOVA*).

Dari uji statistik *one way ANOVA* diketahui ada perbedaan kadar IL-12, kadar IFN- $\gamma$  dan kadar IL-4 yang bermakna antar kelompok dengan nilai  $p \leq 0,05$ . Perbedaan kadar IL-12, kadar IFN- $\gamma$  dan kadar IL-4 ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian ekstrak tomat dalam berbagai dosis terhadap kadar IL-12, kadar IFN- $\gamma$  dan kadar IL-4.

Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, maka dilakukan uji analisis paska *One Way ANOVA* dengan menggunakan suji least significant difference (LSD). Hasil uji LSD ditunjukkan pada Tabel 2.

**Tabel 1. Hasil uji LSD rerata kadar IL-12, IFN- $\gamma$  dan IL-4**

Perlakuan	Kadar IL-12	Kadar IFN- $\gamma$	Kadar IL-4
K <sup>-</sup>	1,065 <sup>a</sup>	5,021 <sup>a</sup>	2,236 <sup>a</sup>
K <sup>+</sup>	1,003 <sup>a</sup>	5,305 <sup>a</sup>	1,951 <sup>a</sup>
P <sub>1</sub>	1,276 <sup>ad</sup>	6,106 <sup>ad</sup>	2,410 <sup>ad</sup>
P <sub>2</sub>	3,226 <sup>b</sup>	7,605 <sup>bde</sup>	3,370 <sup>bd</sup>
P <sub>3</sub>	4,009 <sup>c</sup>	9,657 <sup>ce</sup>	4,202 <sup>c</sup>

**Keterangan:** Setiap rerataan yang mempunyai huruf yang berbeda dinyatakan berbeda nyata pada taraf 5 %.

Tabel hasil uji LSD pada IL-12 menunjukkan bahwa perbedaan terdapat pada kelompok K<sup>-</sup> dan K<sup>+</sup> dengan kelompok P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub>. Kelompok K<sup>+</sup> dengan P<sub>1</sub>. Pada IFN- $\gamma$  menunjukkan bahwa perbedaan terdapat pada kelompok K<sup>-</sup> dengan kelompok P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub>. Kelompok K<sup>+</sup> dengan P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub>. Pada IL-4 menunjukkan bahwa perbedaan terdapat pada kelompok K<sup>-</sup> dengan kelompok P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub>. Kelompok K<sup>+</sup> dengan P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub>.

## Pembahasan

Tabel hasil uji LSD pada kadar IL-12 menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ), antara yang diberi ekstrak tomat (P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub>) dengan yang tidak diberi ekstrak tomat (K<sup>-</sup> dan K<sup>+</sup>), kecuali untuk yang diberi ekstrak tomat 0,1 mg/KgBB tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan yang tidak diberi ekstrak tomat. Demikian juga yang diberi ekstrak tomat menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara pemberian ekstrak tomat dengan dosis yang berbeda yaitu antara yang diberi dosis 0,1 mg/KgBB (P<sub>1</sub>) dengan yang diberi dosis 1 mg/KgBB (P<sub>2</sub>) dan yang diberi 10 mg/KgBB (P<sub>3</sub>). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis yang paling efektif adalah pemberian ekstrak tomat dengan dosis 10 mg/KgBB.

Ekstrak tomat mengandung karotenoid utama yaitu likopen. Di dalam tubuh mencit likopen merupakan karotenoid utama yang disimpan di hati, paru, kelenjar prostat, testis, kolon dan kulit. Proses absorpsi likopen ekstrak tomat merupakan suatu proses yang kompleks, yang dimulai dari pelepasan likopen dari matriks makanan. Sesampainya di lumen usus halus likopen tomat akan

bergabung dengan asam lemak, monogliserida dan garam empedu membentuk campuran misel. Selanjutnya likopen tomat dalam bentuk campuran misel diabsorpsi masuk ke dalam sel mukosa usus halus. Di dalam sel mukosa usus halus likopen tomat bersama dengan lemak, kolesterol, fosfolipida dan kolesterol membentuk kilomikron. Kilomikron akan keluar dari sel mukosa masuk ke sistem pembuluh limfe. Setelah bergabung dalam *ductus thorasicus*, kilomikron akhirnya masuk ke dalam sistem peredaran darah. Di dalam sistem peredaran darah dengan bantuan lipase lipoprotein kilomikron dihidrolisis, sehingga likopen dan karotenoid yang lain dapat masuk ke berbagai jaringan secara pasif.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak tomat meningkatkan IL-12. Makrofag menghasilkan IL-12 sebagai respon adanya sporozoid (dalam Abbas and Lichtman 2012). IL-12 yang terbentuk akan menstimulasi sel T menghasilkan IFN- $\gamma$ , yang kemudian akan mengaktivasi makrofag untuk memfagosit sporozoid oleh limfosit T. Produksi IL-12 ini sangat penting pada imunitas seluler.

Tabel hasil uji LSD pada kadar IFN- $\gamma$  menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ), antara yang diberi ekstrak tomat ( $P_2$  dan  $P_3$ ) dengan yang tidak diberi ekstrak tomat ( $K^-$  dan  $K^+$ ), tetapi untuk yang diberi ekstrak tomat 0,1 mg/KgBB tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan yang tidak diberi ekstrak tomat. Demikian juga yang diberi ekstrak tomat menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara pemberian ekstrak tomat dengan dosis yang berbeda yaitu antara yang diberi dosis 0,1 mg/KgBB ( $P_1$ ) dengan yang diberi dosis 1 mg/KgBB ( $P_2$ ) dan yang diberi 10 mg/KgBB ( $P_3$ ). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis yang paling efektif adalah pemberian ekstrak tomat dengan dosis 10 mg/KgBB.

Peran IFN- $\gamma$  terhadap derajat parasitemia terjadi secara tidak langsung melalui aktivasi imunitas humoral yang dilakukan terhadap sel T atau secara tidak langsung terhadap sel B dengan cara meregulasi secara langsung fungsi sel B, diantaranya proliferasi dan perkembangan sel B, sekresi imunoglobulin dan *switching* rantai berat imunoglobulin. Pengamatan diferensiasi dan proliferasi pada sel B mencit menunjukkan bahwa IFN- $\gamma$  menghambat induksi IL-4 *dependent* dari ekspresi molekul MHC kelas II. IFN- $\gamma$  dapat juga meningkatkan dan menghambat sekresi imunoglobulin oleh sel B mencit maupun manusia. Proses ini tergantung pada tingkatan diferensiasi dari sel B, waktu yang tepat dari stimulasi IFN- $\gamma$  dan asal dari stimulus pengaktivasi (Tizard, 2000). IgE merupakan satu-satunya isotipe yang dapat berikatan dengan reseptor Fc pada sel mast dan basofil oleh karena itu dapat menghantar terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe cepat dan reaksi alergi. IFN- $\gamma$  mengaktivasi makrofag dengan cara menginduksi IgG2a untuk berikatan dengan afinitas yang sangat tinggi pada reseptor Fc di permukaan makrofag mencit. Makrofag yang telah teraktivasi dapat dengan efisien mempergunakan antibodi isotipe IgG2a guna melakukan sitotoksitas seluler yang diprakarsai oleh antibodi dependent seluler sitotoksitas (ADCC). IgG3 dapat melakukan agregasi sendiri (*self aggregate*) sehingga dapat

meningkatkan aktivitas opsonisasi dan bersama dengan IgG2a dapat berikatan dengan reseptor IgG Cd 16 pada sel NK dan menginduksi proses ADCC oleh sel NK. Melalui produksi IgG2a dan IgG3 serta melalui hambatan terhadap produksi isotipe IgE, IFN- $\gamma$  dapat memfasilitasi interaksi antara efektor seluler dan humoral di dalam respon imun serta meningkatkan pertahanan tubuh terhadap invasi parasit dan virus (Stevens *et al.*, 1988).

Mekanisme prevensi mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* tergantung pada mekanisme kerja likopen tomat sebagai imunostimulan yang berperan dalam meningkatkan jumlah sel limfosit. Peran likopen tomat adalah meregulasi diferensiasi sel T (Britton, 1995). Menurut Harijanto (2000), limfosit T ada 2 yaitu: (1) sel T *helper* (CD4<sup>+</sup>) yang membantu produksi antibodi, mengaktifkan fungsi fagosit, dan mensekresi sitokin yang secara langsung menghambat pertumbuhan merozoit; (2) Sel T sitotoksik (CD8<sup>+</sup>) yang berperan sebagai efektor langsung untuk fagositosis serta berperan dalam stadium hati. Selain berpotensi sebagai imunostimulan, likopen tomat juga meningkatkan produksi IL-2 dan IL-4. IL-2 meningkatkan aktivitas makrofag dan IL-4 meningkatkan produksi IgG<sub>1</sub> dan IgG<sub>3</sub>. IgG<sub>1</sub> dan IgG<sub>3</sub> secara tidak langsung meningkatkan aktivitas makrofag, monosit, neutrofil dalam memakan parasit, termasuk parasit plasmodium.

Tabel hasil uji LSD pada kadar IL-4 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), antara yang diberi ekstrak tomat (P<sub>2</sub> dan P<sub>3</sub>) dengan yang tidak diberi ekstrak tomat (K<sup>-</sup> dan K<sup>+</sup>), tetapi untuk yang diberi ekstrak tomat 10 mg/KgBB menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan yang tidak diberi ekstrak tomat. Demikian juga yang diberi ekstrak tomat menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara pemberian ekstrak tomat dengan dosis yang berbeda yaitu antara yang diberi dosis 0,1 mg/KgBB (P1) dengan yang diberi dosis 1 mg/KgBB (P2) dan yang diberi 10 mg/KgBB (P3). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis yang paling efektif adalah pemberian ekstrak tomat dengan dosis 10 mg/KgBB.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-4 pada mencit yang diberi likopen tomat lebih tinggi bila dibandingkan dengan mencit yang tidak diberi likopen tomat. Tingginya kadar IL-4 yang dihasilkan oleh Th-2 akan mengaktifkan imunitas humoral. Imunitas humoral secara tidak langsung akan mempengaruhi aktivitas makrofag untuk memfagositosis eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*. Mengonsumsi tomat sebagai sumber likopen tomat dapat meningkatkan IL-2 dan IL-4. Meningkatnya produksi IL-4 akan meningkatkan IL-6 yang akan memacu IgG<sub>1</sub> dan IgG<sub>3</sub> yang selanjutnya akan meningkatkan fagositosis makrofag. Menurut Stoute *et al.*, (1997) kemampuan fagositosis dan spesivitas makrofag dapat ditingkatkan oleh sitokin yang dihasilkan sel limfosit T yaitu IFN- $\gamma$ .

Sporozoit yang masuk darah segera dihadapi oleh sistem imun tubuh, mula-mula oleh sistem imun non-spesifik yang selanjutnya oleh sistem imun spesifik. Respon imun non spesifik ini penting karena merupakan efektor pertama dalam memberikan perlawanan terhadap infeksi, terutama dilaksanakan oleh beberapa sel sistem imun, sitokin dan limpa.

Makrofag merupakan salah satu sel efektor dalam perlindungan terhadap malaria. Bekerja melalui beberapa cara yaitu fagositosis langsung terhadap plasmodium, mensekresi sitokin guna mengaktifkan makrofag lainnya, mengeluarkan NO, mensekresi IL-12 untuk merangsang sel *natural killer* (sel NK), dan yang penting adalah sebagai sel penyaji antigen terhadap limfosit T. Kemampuan fagositosis dan spesifitas makrofag dapat ditingkatkan oleh sitokin yang dihasilkan oleh limfosit T helper yaitu IFN- $\gamma$  dan IL-2.

Respon imun protektif terhadap mikroorganisme intraseluler adalah imunitas seluler (*Cell-mediated immunity*). Reaksi yang terjadi dalam respon imun tersebut adalah pertama, penghancuran *Plasmodium* yang difagositosis oleh makrofag yang diaktivasi oleh sitokin – sitokin yang diproduksi limfosit T, dan kedua, lisis terhadap sel yang terinfeksi oleh sel T CD4<sup>+</sup> dan sel NK. Limfosit T akan merespon antigen dari *Plasmodium* yang difagosit oleh makrofag yang berikatan dengan molekul MHC kelas II ke permukaan sel. Kemudian makrofag akan memproduksi IL-4 yang selanjutnya akan mengaktifkan sel B untuk menghasilkan imunoglobulin yang berperan dalam proses opsonisasi, yang meningkatkan aktivitas fagositosis. Parasit intraseluler akan menstimulasi makrofag untuk memproduksi IL-12 yang akan mengaktifkan sel NK, yang kemudian akan mensekresi IFN- $\gamma$  yang akan mengaktifkan makrofag. Makrofag juga akan terstimulasi untuk memproduksi TNF- $\alpha$  yang akan mengaktifkan makrofag lainnya.

Dalam hal ini pengaruh pemberian ekstrak tomat terhadap aktivitas makrofag mencit pada peningkatan sekret sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel imunokompeten, antara lain sel Th (CD4<sup>+</sup>). Menurut Waltz *et al* (1999) mekanisme kerja likopen sebagai imunostimulan berperan dalam meningkatkan proliferasi limfosit T, dan menurut Agarwal and Rao (2003) peran likopen adalah meregulasi diferensiasi sel T. Mikroorganisme intraseluler dapat diketahui oleh APC atau makrofag bersama dengan MHC kelas II untuk mengekspresikan antigen serta mensekresikan IL-1 $\alpha$  yang dapat mempengaruhi proliferasi sel Th. Sel Th tipe 1 (Th1) pada saat infeksi malaria mensekresikan sitokin antara lain IFN- $\gamma$ , IL-12 dan TNF- $\alpha$ . Sitokin yang mempengaruhi secara langsung fungsi fagositosis yang dilakukan oleh makrofag adalah IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ .

Dari berbagai penelitian didapatkan hasil bahwa mengkonsumsi tomat, suatu sumber likopen meningkatkan produksi IL-2 dan IL-4, IL-2 meningkatkan aktivitas makrofag dan IL-4 meningkatkan produksi IgG<sub>1</sub> dan IgG<sub>3</sub> (Nugroho *et al.*, 2000). IgG<sub>1</sub> dan IgG<sub>3</sub> secara tidak langsung meningkatkan aktivitas makrofag, monosit dan neutrofil dalam memakan parasit, termasuk parasit plasmodium. Fawzi, *et al.*, 2000, dalam penelitiannya menyatakan bahwa mengkonsumsi tomat, suatu sumber kaya likopen berhubungan dengan rendahnya kematian diantara anak-anak Sudan. Hal ini menimbulkan kesan bahwa likopen yang terkandung dalam ekstrak tomat diperlukan untuk bekerja dalam sistem imun supaya fungsi berjalan dengan baik. Dengan demikian, program suplementasi ekstrak tomat dapat dilakukan dalam meningkatkan



kehatan masyarakat Indonesia dalam usaha penanggulangan kasus malaria, khususnya di daerah-daerah endemis malaria.

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, peneliti menemukan bahwa ekstrak tomat mempunyai efek menstimulasi sistem imun seluler. Stimulasi sistem imun seluler melalui peningkatan proliferasi sel T, peningkatan indeks fagositosis makrofag dan peningkatan kadar NO. Hasil penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan jumlah sel T. Peningkatan proliferasi sel T akan meningkatkan sekresi IFN- $\gamma$  (Th1) dan IL-4 (Th2). IFN- $\gamma$  akan meningkatkan makrofag lainnya dan meningkatkan aktivitas makrofag untuk memfagositosis. Hal ini juga ditunjukkan dengan terjadinya peningkatan makrofag dalam memfagositosis parasit dan terjadinya peningkatan kadar NO yang kesemuanya berefek pada penurunan kadar parasitemia dalam eritrosit. Hasil penelitian terhadap kadar parasitemia menunjukkan terjadinya penurunan yang signifikan pada mencit yang diberi ekstrak tomat. Penurunan kadar parasitemia dalam eritrosit melalui peningkatan aktivitas makrofag dalam memfagositosis dan kadar NO dalam membunuh parasit. Seiring dengan menurunnya kadar parasitemia eritrosit, meningkat pula sistem imunitas dalam tubuh mencit dengan mekanisme yang belum diketahui (akan diungkap pada penelitian selanjutnya). Berdasarkan hasil temuan ini maka kerangka teori yang ditemukan adalah ekstrak tomat yang berada di dalam tubuh hewan coba meningkatkan jumlah sel T, indeks fagositosis makrofag, dan kadar NO. Hasil ini didukung terjadinya penurunan parasitemia. Dosis efektif ekstrak tomat sebagai imunostimulan pada infeksi *Plasmodium berghei* adalah 10 mg/kgBB. Mekanisme peningkatan kemampuan fagositosis dan spesifitas makrofag melalui peningkatan rangsangan sitokin IFN- $\gamma$ , IL-12, dan IL-4. Peningkatan kadar IFN- $\gamma$  akan meningkatkan aktivitas makrofag lainnya dan meningkatkan makrofag untuk mensekresi IL-12. Sekresi IL-12 akan merangsang sel Th1 mensekresi IFN- $\gamma$ . Terjadinya peningkatan kadar IL-4 akan mempengaruhi jumlah parasitemia sehingga memperjelas mekanisme penurunannya.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

Pemberian ekstrak tomat pada dosis 10 mg/kgBB merupakan dosis efektif yang berpengaruh terhadap peningkatan IL-12, IFN- $\gamma$  dan IL-4 pada mencit Strain Swiss yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

### **Saran**

Perlu dilakukan penelitian lanjut uji preklinis untuk mengetahui toksisitas ekstrak tomat dan pengaruhnya terhadap penurunan kadar parasitemia pada penderita malaria.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Lichtman AH. 2012. *Cellular and Molecular Immunology*. th ed. Philadelphia : Elsevier Science, pp.25-26., pp.243-74., p.268.
- Agarwal S, Rao, AV. 2003. Tomato Lycopene and its role in Human Health and Chronic Diseases. *CMAJ*.19:163-6.
- Baratawidjaja KG, dan Rengganis. 2009. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Boileau TWM, Boileau AC, Edrman JWJr. 2002. Bioavailability of all-trans and cis-Isomer of Lycopene. *Society for Experimental Biology and Medicine*. 914-9.
- Britton G. 1995. Structure and Properties of Carotenoids in Relation to Function. *The FASEF Journal*.9:1551-1558.
- Campbell DT, Stanley JC. 1998. *The Separate-Sample Pretest-Posttest Control Group Design*. In: *Experimental and Quasi-Experimental Designs for Research*. Chicago:Rand McNally College Publishing Company:55.
- Caufield LE, Stephani AR, Robert EB. 2004. Undernutrition as an Underlying Cause of Malaria Morbidity and Mortality in Children Less Than Five Years Old. *Am. J. Trop. Med. Hyg*.71: 55-63.
- Cruz CAB, Gentilini M, Monjour L.1994. Cytokines and T cell response in malaria. *Biomed & Pharmacother*.48:27-33
- Hadisaputro, S. 2001. manajemen Penyakit Infeksi : perkembangan baru Antibiotika dan Immunostimulan. *Simposium Mini manajemen Infeksi. Semarang, 10 Maret 2001*.
- Harijanto PN. 2000. *Gejala Klinik Malaria*. In : Harijanto, P.N. (Ed). *Malaria: Epidemio-logi, Patogenesis, Manifestasi Klinis, dan Penanganannya*. 1<sup>st</sup>. Edition. EGC, Indonesia.
- Stoute JA, Slaoui M, Heppner G. 1997. A Preliminary Evolution of Recombinant Circumsporozoite Protein Vaccine Against *Plasmodium falciparum* Malaria. *N.Eng J. Med*.336:86-91.