

TINJAUAN PUSTAKA

Imunitas Tubuh

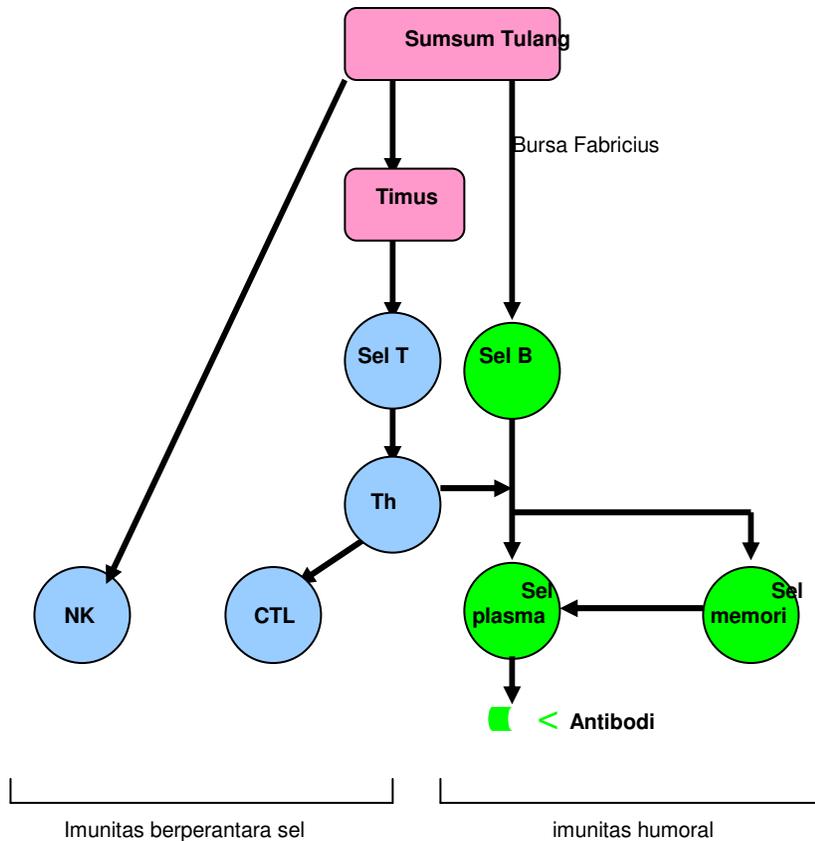
Resistensi dan pemulihan pada infeksi virus bergantung pada interaksi antara virus dan inangnya. Pertahanan inang bekerja langsung pada virus atau secara tidak langsung pada replikasi virus untuk merusak atau membunuh sel yang terinfeksi. Fungsi pertahanan nonspesifik inang pada awal infeksi untuk menghancurkan virus adalah mencegah atau mengendalikan infeksi, kemudian adanya fungsi pertahanan spesifik dari inang termasuk pada infeksi virus bervariasi bergantung pada virulensi virus, dosis infeksi, dan jalur masuknya infeksi (Mayer 2003).

Sistem imun pada unggas bekerja secara umum seperti sistem imun pada mamalia. Stimulasi antigenik menginduksi respons imun yang dilakukan sistem seluler secara bersama-sama diperankan oleh makrofag, limfosit B, dan limfosit T. Makrofag memproses antigen dan menyerahkannya kepada limfosit. Limfosit B, yang berperan sebagai mediator imunitas humoral, yang mengalami transformasi menjadi sel plasma dan memproduksi antibodi. Limfosit T mengambil peran pada imunitas seluler dan mengalami diferensiasi fungsi yang berbeda sebagai subpopulasi (Sharma 1991).

Antigen eksogen masuk ke dalam tubuh melalui endosistosis atau fagositosis. *Antigen-presenting cell* (APC) yaitu makrofag, sel denrit, dan limfosit B merombak antigen eksogen menjadi fragmen peptida melalui jalan endosistosis. Limfosit T mengeluarkan subsetnya, yaitu CD4, untuk mengenal antigen bekerja sama dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II dan dikatakan sebagai MHC kelas II restriksi. Antigen endogen dihasilkan oleh tubuh inang. Sebagai contoh adalah protein yang disintesis virus dan protein yang disintesis oleh sel kanker. Antigen endogen dirombak menjadi fraksi peptida yang selanjutnya berikatan dengan MHC kelas I pada retikulum endoplasma. Limfosit T mengeluarkan subsetnya, yaitu CD8, mengenali antigen endogen untuk berikatan dengan MHC kelas I, dan ini dikatakan sebagai MHC kelas I restriksi (Kuby 1999, Tizard 2000).

Limfosit adalah sel yang ada di dalam tubuh hewan yang mampu mengenal dan menghancurkan sebagai determinan antigenik yang memiliki dua sifat pada respons imun khusus, yaitu spesifitas dan memori. Limfosit memiliki beberapa subset yang memiliki perbedaan fungsi dan jenis protein yang diproduksi, namun morfologinya sulit dibedakan (Abbas *et al.* 2000). Limfosit berperan dalam respons

imun spesifik karena setiap individu limfosit dewasa memiliki sisi ikatan khusus sebagai varian dari prototipe reseptor antigen. Reseptor antigen pada limfosit B adalah bagian membran yang berikatan dengan antibodi yang disekresikan setelah limfosit B yang mengalami diferensiasi menjadi sel fungsional, yaitu sel plasma yang disebut juga sebagai membran imunoglobulin. Reseptor antigen pada limfosit T bekerja mendeteksi bagian protein asing atau patogen asing yang masuk sel inang (Janeway *et al.* 2001). Mekanisme kerja sistem imun disajikan pada Gambar 2 (Cann 1977).



Gambar 2 Mekanisme secara umum sistem imun (Cann 1997)

Sel limfosit B berasal dari sumsum tulang belakang dan mengalami pendewasaan pada jaringan ekuivalen bursa. Jumlah sel limfosit B dalam keadaan normal berkisar antara 10 dan 15%. Setiap limfosit B memiliki 10⁵ *B cell receptor* (BCR), dan setiap BCR memiliki dua tempat pengikatan yang identik. Antigen yang umum bagi sel B adalah protein yang memiliki struktur tiga dimensi. BCR dan antibodi mengikat antigen dalam bentuk aslinya. Hal ini membedakan antara sel B dan sel T, yang mengikat antigen yang sudah terproses dalam sel (Kresno 2004).

Jajaran ketiga sel limfoid adalah *natural killer cells* (sel NK) yang tidak memiliki reseptor antigen spesifik dan merupakan bagian dari sistem imun nonspesifik. Sel ini beredar dalam darah sebagai limfosit besar yang khusus memiliki granula spesifik yang memiliki kemampuan mengenal dan membunuh sel abnormal, seperti sel tumor dan sel yang terinfeksi oleh virus. Sel NK berperan penting dalam imunitas nonspesifik pada patogen intraseluler (Janeway *et al.* 2001).

Antibodi diproduksi oleh sistem imun spesifik primer pada pemulihan pada infeksi virus dan pertahanan pada serangan infeksi virus. Sel T lebih berperan pada pemulihan infeksi virus. Sitotoksik sel T (CTLs) atau CD8 berperan pada respons imun terhadap antigen virus pada sel yang diinfeksi dengan cara membunuh sel yang terinfeksi untuk mencegah penyebaran infeksi virus. Sel T *helper* (CD4) adalah subset sel T yang berperan membantu sel B untuk memproduksi antibodi. Limfokin disekresikan oleh sel T untuk mempengaruhi dan mengaktifkan makrofag dan sel NK sehingga meningkat secara nyata pada penyerangan virus (Mayer 2003).

Patogen yang mampu dijangkau oleh antibodi adalah hanya antigen yang berada pada peredaran darah dan di luar sel, padahal beberapa bakteri patogen, parasit, dan virus perkembangan replikasinya berada di dalam sel sehingga tidak dapat dideteksi oleh antibodi. Penghancuran patogen ini membutuhkan peran limfosit T sebagai imunitas yang diperantarai oleh sel. Limfosit T mengenal sel yang terinfeksi virus, virus yang menginfeksi sel bereplikasi di dalam sel dengan memanfaatkan sistem biosintesis sel inang. Derivat antigen dari replikasi virus dikenal oleh limfosit T sitotoksik. Sel tersebut mampu mengontrol sel yang terinfeksi sebelum replikasi virus dilangsungkan secara lengkap. Sel T sitotoksik merupakan ekspresi dari molekul CD8 pada permukaannya (Janeway *et al.* 2001).

Kanker

Pada keadaan normal pergantian dan peremajaan sel terjadi sesuai kebutuhan melalui proliferasi sel dan apoptosis di bawah pengaruh proto-onkogen dan gen supresor tumor (Silalahi 2006). Tumor adalah penyakit kompleks dari berbagai akumulasi mutasi genetik yang manifestasi penyakitnya memerlukan waktu yang lama. Hal inilah yang menyebabkan keterbatasan efektivitas kemoterapi tumor. Fenomena ini akan meningkatkan jumlah kematian (Flora dan Ferguson 2005).

Perbedaan pokok antara sel normal dan sel kanker yang teridentifikasi bahwa sel normal usianya terbatas, sedangkan sel kanker adalah *immortal*. Sel neoplastik tidak berkembang secara terintegrasi dan tidak ada ketergantungan pada populasi. Regulasi pada kontrol mitosis, diferensiasi, dan interaksi antarsel mengalami gangguan (Cheville 1999, Cambel dan Smith 2000).

Gen seluler inang yang homolog dengan onkogen virus disebut protoonkogen. Gen tersebut mampu memproduksi protein yang memiliki kemampuan menginduksi transformasi seluler setelah mengalami mutasi, yaitu perubahan di bawah kontrol promotor yang memiliki aktivitas tinggi. Biasanya protoonkogen berperan mengkode produksi protein pada replikasi DNA atau mengontrol perkembangan pada beberapa stadium pertumbuhan normal. *C-onc* adalah gen seluler yang diekspresikan pada beberapa stadium perkembangan sel. Produk onkogen adalah protein inti misalnya *myc*, *myb*. (King 2001, Hunt 2003).

Gen pengatur dapat mengalami mutasi, menjadikan gen tersebut tidak peka terhadap sinyal regulasi normal. Gen supresor yang mengalami mutasi, mengakibatkan gen tersebut menjadi inaktif. Untuk mengatasi penyakit kompleks diperlukan pertahanan dengan berbagai cara yang strategis dan pencegahan diperlukan untuk mengurangi metastasis pada kanker (Steele dan Kellof 2005).

Gen supresor tumor yang mengalami perubahan antara lain gen *p53*, adalah produk protein yang memiliki bobot molekul 53 kD. Protein tersebut berfungsi sebagai pengatur proliferasi sel dan mediator pada apoptosis, yaitu program kematian sel. Gen ini juga merupakan gen yang menginduksi kerusakan DNA dengan cara menghambat mekanisme atau proses perbaikan kembali DNA. Hilangnya fungsi gen *p53* atau terjadinya mutasi gen tersebut menjadikan sel terhindar dari kerusakan DNA, pertumbuhan dan kematian sel tidak terkontrol, pembelahan sel terjadi secara terus menerus tanpa mengalami apoptosis (Williamson *et al.* 1999, Silalahi 2006). Apoptosis berperan penting pada fisiologi normal pada spesies hewan, termasuk program kematian sel pada perkembangan embrio dan metamorfosis, homeostasis jaringan, pendewasaan sel imun, dan beberapa aspek penuaan (Reed *et al.* 2004).

Apoptosis adalah program kematian sel yang mekanismenya diorganisir secara fisiologis untuk merusak sel abnormal atau mengalami kerusakan. Keadaan ini merupakan respons sel normal yang terjadi selama pertumbuhan dan metamorfosis semua hewan multiseluler, yang merupakan hasil kerja enzim proteolitik, yaitu *caspase* dimana semua enzim ini memiliki sistin sebagai sisi aktif

dan pembelahan protein target pada asam aspartat spesifik sebagai derivat dari sistin aspartase. Sel normal dapat mengalami transformasi oleh onkogen dan proses ini dapat dicegah oleh produk yang dihasilkan gen lainnya yang disebut *tumour suppressor genes*. Satu di antara gen ini adalah *p53* yang menghasilkan 393 residu asam amino inti fosfoprotein yang berikatan dengan DNA yang transkripsinya diaktivasi oleh beberapa promotor. Protein *p53* mampu menghambat pertumbuhan sel dan mempengaruhi apoptosis (Cambel dan Smith 2000, Taraphdar *et al.* 2001). Feng *et al.* (2003) pertumbuhan dan metastasis tumor bergantung pada bertambahnya suplai darah melalui angiogenesis, ekspresi yang berlebihan dari iNOS dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) menginduksi angiogenesis pada tumor. P53 menekan angiogenesis dengan cara menurunkan VEGF dan iNOS.

Transformasi sering menimbulkan hilangnya kontrol pertumbuhan, kemampuan untuk menginvasi matriks ekstraseluler dan dediferensiasi. Pada karsinoma, beberapa sel epitel yang mengalami transformasi adalah *mesenchymal epithelial*. Pada transformasi sel sering terjadi kerusakan kromosom. Bagian genom virus yang menyebabkan tumor disebut onkogen. Gen asing ini dapat bergabung pada sel dan menyebabkan sel tidak mengalami kematian sehingga menjadikan pertumbuhan tidak terkendali (Hunt 2003).

Fusi genetik dengan kromosom lain dinyatakan sebagai translokasi. Sejumlah translokasi menimbulkan gangguan ekspresi dan fungsi gen yang berkaitan dengan kontrol pertumbuhan sel. Translokasi terkarakterisasi pada reseptor atau lokus sel T terlihat pada tumor sel T. *Rearangement* ini sering bersamaan dengan translokasi kromosom termasuk pada lokus yang menghasilkan reseptor antigen dan seluler proto-onkogen. Gen seluler penyebab kanker yang menyebabkan fungsi dan ekspresi terganggu sehingga disebut onkogen (Janeway *et al.* 2001).

Onkogen adalah istilah untuk agen aktif oleh gen virus onkogenik, karena pada bentuk kanker yang lain tidak jelas. Selanjutnya ekspresi yang berlebihan pada beberapa proto-onkogen telah ditunjukkan kejadiannya pada transformasi beberapa tipe sel dan kanker, dan level beberapa proto-onkogen ternyata mengalami kenaikan (Cambel dan Smith 2000).

Kerusakan oksidatif pada DNA akibat radiasi, radikal bebas, dan senyawa oksigen yang bersifat oksidatif merupakan penyebab terpenting kanker (Silalahi 2006). Transformasi seluler oleh virus DNA menghasilkan protein yang berinteraksi dengan protein seluler. Terjadinya transformasi DNA biasanya pada sel mengalami

infeksi nonproduktif. Pada kejadian ini, DNA virus berintegrasi pada DNA seluler sehingga sel mengalami perkecualian, dan pada kasus ini adalah oleh virus papiloma dan virus herpes yang DNA virus berada pada episom. Virus tumor berinteraksi dengan sel melalui satu dari dua jalan, yaitu 1) infeksi produktif, yaitu virus melakukan siklus replikasi secara lengkap dan menimbulkan lisis sel, 2) infeksi nonproduktif, yaitu transformasi virus pada sel yang melakukan siklus replikasi secara tidak lengkap. Selama infeksi nonproduktif, genom virus atau versi potongannya terintegrasi pada gen seluler, *v-onc*, yang bertanggung jawab pada perubahan malignan (Murphy *et al.* 2001, King 2001).

Penyakit Marek

Intervensi pencegahan kanker secara efektif dapat ditingkatkan dengan cara memilih hewan model yang sesuai sehingga menghasilkan potensi baik dari segi klinik maupun epidemiologi (Hursting *et al.* 2005). Virus onkogenik penting pada peternakan maupun populasi hewan. Sumber penyakit dikategorikan dari sejumlah familia virus, termasuk *retroviridae* dan *herpesviridae*. Peran hewan asal penyakit dapat dijadikan sebagai hewan model pada kejadian penyakit virus pada manusia, baik bertujuan pada imunitas, pengobatan, maupun mekanisme patofisiologi (Lohell 2006).

Marek's disease (MD) disebabkan oleh virus DNA termasuk pada kelompok virus herpes penyebab kanker pada ayam yang biasanya menimbulkan persoalan ekonomi yang berat. Virus ini tumbuh dan berkembang pada epitelium folikel bulu kemudian menyebar ke udara selanjutnya menular melalui ketombe dan debu (Simonsen 1987, Silva *et al.* 2004). *Marek's disease virus* (MDV) virus herpes pada unggas menimbulkan immunosupresi dan limfoma pada ayam yang peka, biasanya menyerang ayam piaraan yang tersebar meluas pada populasi unggas di seluruh dunia. Infeksi pada spesies lain terjadi pada kalkun dan puyuh. Replikasi MDV sama dengan virus herpes lainnya, yaitu sangat bergantung pada sel. Penyebaran infeksi pada sel yang lain terjadi melalui kontak langsung dari sel yang terinfeksi, dan pemindahan virus antarsel terjadi melalui jembatan sitoplasmik (Payne dan Venugopal 2000, Anobile *et al.* 2006).

MDV menginduksi paralisis dan limfoma secara cepat dan pada fase transformasi tidak ditemukan virus secara utuh. Penyakit Marek adalah penyakit limfoproliferatif dan neurotropik pada ayam piaraan, yang disebabkan oleh virus

herpes alfa. Jozsef Marek menemukan penyakit tersebut pada tahun 1907. Simtom penyakit tersebut ditandai dengan paralisis pada leher dan sayap, yang bersamaan dengan inflamasi pada syaraf perifer yang dikenal sebagai *polyneuritis*. Duapuluh tahun kemudian penyakit tersebut ditemukan di Amerika dan Belanda, dan namanya berubah menjadi *fowl paralysis* (Parcells *et al.* 1999, Payne dan Venagupol 2000).

Segera setelah infeksi melalui alat pernafasan virus menyebar ke organ limfoid primer bursa Fabricius dan timus. Target pertama diantaranya adalah derivat bursa Fabricius (limfosit B), namun sejumlah derivat timus (limfosit T) juga mengalami infeksi. Selama 3 sampai 6 atau 7 hari pascainfeksi (p.i.) terjadi infeksi sitolisis, dan sering juga terjadi limforetikulitis, dan pembesaran limpa yang disertai nekrosis dan atrofi bursa Fabricius dan timus (Calnek *et al.* 1998). MDV isolat Australia MPV 57 menimbulkan immunosupresi pada ayam pedaging bersamaan dengan penurunan bobot relatif bursa Fabricius dan timus, penurunan jumlah limfosit B dan limfosit T, dan penurunan titer antibodi pada infeksius bronchitis (IB), dan peningkatan kepekaan pada infeksi *Escherichia coli* pada hari ketiga sampai dengan hari ke-35 setelah dilakukan ujiantang (Islam *et al.* 2002).

Dalam perjalanan waktu, virulensi MDV mengalami peningkatan. Infeksi virus secara umum menjadi lebih akut dan lebih bervariasi dalam kejadian secara alami dan spektrum penyebarannya pada inang. Sejak dekade tahun 1990, virus MDV menjadi lebih patogen dengan munculnya strain vvMDV dan vv+MDV. Strain baru tersebut bukan saja menyebabkan peningkatan virulensi tetapi juga gejala klinis yang baru (bervariasi). Keragaman gejala klinis terlihat dari neoplastik MD sebelumnya yang terjadi hanya pada ayam bibit umur di bawah 16 minggu. Dengan isolat baru, kejadian neoplastik MD tersebut tetap terjadi pada umur di atas 20 minggu walaupun telah dilakukan vaksinasi (Zavala 1997, Witter 1998).

Peningkatan virulensi virus lebih cepat daripada strategi intervensi pengembangan teknologi vaksin (Witter 1998). Terdapat tiga bentuk infeksi MDV. Infeksi awal adalah infeksi akut yang terjadi pada epitelium folikel bulu, yang menghasilkan virion beramplop yang sangat infeksius. Infeksi restriktif-produktif terjadi juga pada organ limfoid. Limfosit adalah sel target khusus siklus kehidupan virus. Genom MDV dapat masuk ke dalam limfosit muda pada saat pembelahan sel. Virion MDV juga dapat pindah antarsel melalui jembatan sitoplasma. Infeksi MDV pada limfosit menimbulkan immunosupresi sehingga ayam menjadi lebih rentan terhadap patogen dan pengembangan tumor. Pada infeksi *transforming*, tumor

hanya terjadi pada limfosit T dan penyebabnya adalah MDV serotipe 1 (Davison 1997, Fadly 1997).

Periode infeksi akut (produktif) ditandai dengan terjadinya lisis sel, dilanjutkan dengan infeksi laten yang bersifat nonproduktif, dan infeksi transforming. Pada infeksi produktif terjadi replikasi DNA virus, sintesis protein, dan menghasilkan partikel virus. Virus menginfeksi dan merusak limfosit B maupun limfosit T. Selama infeksi produktif terjadi lisis pada puncak replikasi virus sehingga menyebabkan immunosupresi, dan meningkatnya kepekaan terhadap infeksi, bersamaan dengan turunnya bobot relatif bursa Fabricius dan timus. Penyakit immunosupresi pada unggas berpengaruh nyata secara ekonomis pada faktor produksi (Calnek *et al.* 1998, Payne dan Venugopal 2000, Islam *et al.* 2002).

Replikasi produktif virus herpes pada bursa fabricius dan timus menimbulkan immunosupresi transien (sementara) dan perubahan akut sitolitik pada organ ini yang ditandai dengan atrofi. Infeksi eksperimental menyebabkan lesi pada bursa fabricius dalam bentuk lesi folikuler, nekrosis limfoid sehingga mengalami penipisan, dan pembentukan kista. Timus mengalami atrofi dan limfosit hilang baik pada korteks maupun medula. Badan inklusi intrafolikuler dapat muncul pada sel yang mengalami lesi degeneratif (Fadly 2000).

Pada sel yang menerima masuknya virus secara keseluruhan yang seluruh bagian gen virus terekspresi, menjadikan virus mampu melakukan replikasi, sel inang lisis dan mengalami kematian. Bila sel tidak bisa menerima virus secara keseluruhan untuk replikasi, sebagian DNA virus berintegrasi pada bagian kromosom sel inang secara acak. Pada keadaan ini hanya sebagian genom virus yang terekspresi, protein virus tidak terbentuk dan tidak dihasilkan virus anakan (Hunt 2003). Pada infeksi laten tidak terjadi replikasi DNA, transkripsi, maupun sintesis protein. Kejadian ini dialami pada infeksi MDV serotipe 2 dan 3 nononkogen. Sel limfosit T yang terinfeksi bisa berubah menjadi infeksi laten atau sel T bisa merespons onkogenesitas gen virus dan selanjutnya mengalami transformasi. Infeksi *transforming* hanya terjadi pada sel T yang terinfeksi oleh MDV serotipe 1. Beberapa subset sel T, yaitu CD4 dan CD8 merupakan target transformasi karena bagian tersebut berperan sebagai tempat perlekatan pada awal infeksi sitolisis (Calnek *et al.* 1998, Payne dan Venugopal 2000).

Infeksi *transforming* ditandai oleh marker permukaan spesifik yang hanya ditemukan pada sel yang mengalami tumor. Marker tersebut ditandai dengan 2 antigen potensial, yaitu *Marek's Disease Tumour-associated Surface Antigen*

(MATSA) yang dideteksi pada sel limfomas dan limfoblastoid. Antigen kedua yang dideteksi dengan menggunakan antibodi monoklonal AV37, ditemukan pada CD4+ yang mengalami transformasi. Limfokin yang disekresikan oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) merangsang aktivitas fungsional CD4 sel T. CD8 sel T yang terinfeksi MDV selanjutnya akan mengenal antigen yang berikatan dengan molekul MHC-1 pada respons imun normal, MHC-1 yang sudah berikatan tersebut menghasilkan nukleated. Jika MHC-1 berikatan dengan fragmen antigen MDV, atau jika MHC-1 mengalami transformasi neoplastik, CD-8 (cytotoxic) sel T akan mengalami hambatan imunitas. Hal ini diketahui bahwa limfosit T adalah sel target untuk transformasi pada neoplastik (*tumoral*) sel pada infeksi MDV (Zavalo 1997, Payne dan Venugopal 2000).

MDV memiliki fosfoprotein unik, yaitu *pp38*, yang merupakan penanda yang berperan penting dalam patogenesis penyakit Marek. *pp38* diperlukan pada infeksi sitolisis pada limfosit B, namun bukan pada *feather follicle epithelium* (FFE), untuk mencukupi pada saat infeksi laten pada sel T dan untuk memelihara status transformasi pada limfosit T dari kejadian apoptosis. Disimpulkan bahwa *pp38* potensial digunakan pada tingkat kejadian tumor dan respons imun terhadap MDV (Barrow *et al.* 2003, Gimeno *et al.* 2005). Deteksi fosfoprotein spesifik MDV *pp38*, identifikasi *pp38* pada limfosit menggunakan antibodi monoklonal terhadap marker permukaan limfosit. Ekspresi *pp38* pada limpa ditunjukkan pada saat fase infeksi sitolitik. Proporsi *pp38* pada limfosit saat 4 hari p.i adalah sebesar 0.43%. Dari jumlah tersebut 95% berada pada limfosit B dan hanya 4% berada pada limfosit T baik pada CD4 maupun CD8. (Baigent *et al.* 1996). Potensi yang nyata menunjukkan tidak lengkapnya blok gen pada *internal repeat* HVT seperti yang ada pada MDV-1. Disini termasuk *pp38* dan *meq gene*. Dengan implikasi bahwa MDV-1 menginduksi limfoma. Ada kemungkinan munculnya gen lain pada sisi ini, tetapi tidak muncul pada HVT, mungkin memiliki peran penting yang mempengaruhi potensi biologis dari virus (Kingham *et al.* 2001).

Kejadian pada kelompok ayam resisten dan peka, terjadi penambahan virus sampai hari ke-10 pascainfeksi (pi), setelah itu terjadi penambahan virus pada kelompok ayam peka dan terjadi penurunan pada ayam resisten. Untuk dua sitokin ada perbedaan antar galur, yaitu interleukin-6 (IL-6) dan IL-18. Splenosit ayam yang peka mengekspresikan tingginya level transkripsi kedua interleukin yang mengakibatkan sitolitik. Sebaliknya pada splenosit ayam resisten hal itu tidak terjadi. Keadaan ini menunjukkan adanya indikasi bahwa dua sitokin dapat berperan

dalam perbedaan respons imun, yaitu galur resisten menunjukkan adanya infeksi laten dan pada galur peka menghasilkan limfoma (Kaiser *et al.* 2003). Beberapa subset sel T, yaitu CD4 dan CD8, berperan sebagai target transformasi karena bagian tersebut merupakan target infeksi sitolisis. Sel-sel T yang terinfeksi bisa berubah menjadi infeksi laten atau sel T merespons onkogenitas gen virus dan selanjutnya terjadi transformasi (Calnek *et al.* 1998).

Pada sistem imun, tumor diklasifikasikan pada limfoma dan leukemia. Limfoma adalah proliferasi tumor pada jaringan limfoid, yaitu sumsum tulang, limfonodus, atau timus. Leukemia cenderung menyebabkan proliferasi pada sel tunggal dan terdeteksi oleh adanya peningkatan jumlah aliran darah atau cairan limfe. Leukemia dapat berkembang pada jalur limfoid maupun mieloid (Kuby 1999). Limfoma dapat terjadi pada satu atau lebih sejumlah organ atau jaringan. Lesi limfomatus dapat terjadi pada gonad khususnya ovarium, paru-paru, kelenjar adrenal, ginjal, limpa, bursa Fabricius, timus, otot, dan kulit. Baik genetik strain ayam maupun virus dapat mempengaruhi distribusi lesi yang terjadi. Pada limfoma pada MD, kebanyakan organ viseral mengalami pembesaran yang difus, beberapa yang lain berukuran normal dan perubahan warna menjadi pucat atau kecokelatan (Fadly 2000). Dalam hal ini kasus penyakit Marek, ditandai dengan lesi limfomatus dan infiltrasi limfosit pada proventrikulus, sel limfoblas dan sel retikuler pada sel-sel kelenjar (Larbier dan Leclercq 1992).

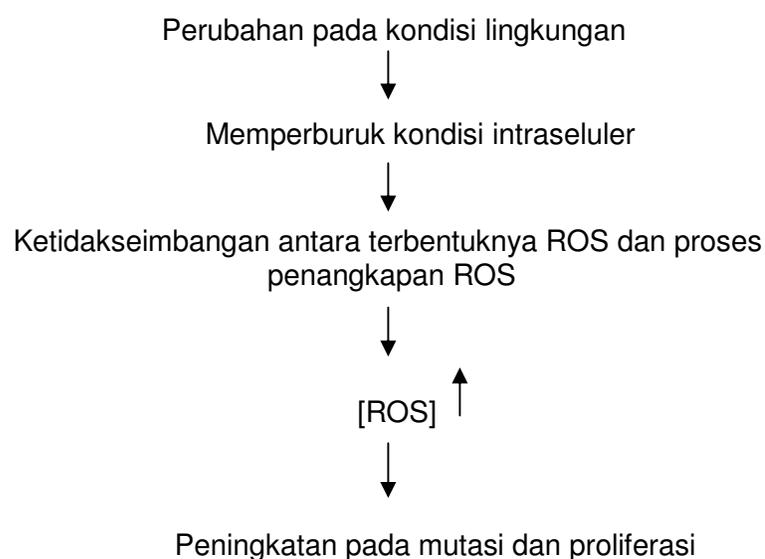
Antibodi terhadap MDV dan HVT dapat dideteksi pada serum dengan berbagai uji serologis termasuk imunofluoresensi, agar gel presipitasi, netralisasi virus, atau *enzyme-linked immuno sorbant assay* (ELISA). *Polymerase chain reaction* (PCR) juga dapat digunakan untuk mendeteksi adanya 132 pasang basa yang terulang dari MDV pada ekstraksi DNA dari limfoma MD, tetapi tidak terdapat pada induksi limfoma oleh avian leucosis virus (ALV) atau reticulo endothelialis virus (REV). Limfoma dari MD biasanya mengandung lebih sering sel terinfeksi, dan lebih banyak kopi DNA virus per sel yang terinfeksi pada jaringan yang tidak mengalami tumor pada ayam (Fadly 1997).

Peran Radikal Bebas

Oksigen merupakan unsur penting bagi kehidupan organisme. Sebagai kekuatan oksidan, oksigen molekuler di satu pihak bermanfaat sebagai kemampuan dasar degradasi oksidatif, yaitu sebagai substrat pada respirasi. Di pihak lain, oksigen dapat menimbulkan kerusakan karena berperan sebagai prekursor pada

spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS) yang menimbulkan kerusakan komponen intraseluler termasuk DNA. Untuk mengurangi pengaruh kerusakan yang ditimbulkan oleh ROS, organisme hidup mampu menjalankan mekanisme multisistem antiROS, namun pada saat tertentu ROS diperlukan untuk kepentingan biologis. ROS berperan sebagai pertahanan biologis, yaitu fagositosis dan pesan jelek *apoptosis*, yaitu program kematian sel, dan mungkin sebagai komponen yang diduga berperan pada sistem *mutator* dengan meningkatnya penyimpangan genetik pada populasi (Skulachev 2000).

Walaupun oksigen (O_2) esensial untuk kebanyakan proses kehidupan, molekul tersebut dapat berubah menjadi molekul yang memiliki toksisitas tinggi. Satu dari kebanyakan senyawa reaktif adalah superoksida anion (O_2^-) yang merupakan radikal bebas. Radikal bebas adalah atom atau molekul yang mengandung elektron yang tidak berpasangan pada orbit luarnya. Molekul terdiri atas atom dengan elektron yang berpasangan pada kulit terluarnya, namun pada suatu kondisi, molekul atau atom yang memiliki elektron yang tidak berpasangan biasanya mengambil elektron lain dari sekitarnya untuk dijadikan pasangannya. Radikal bebas umumnya merusak molekul lain, misalnya molekul pada sel (Noguchi dan Niki 1999, Cambel dan Smith 2000).



Gambar 3 Kemungkinan skenario pada ketidakseimbangan ROS (Skulachev 2000).

Spesies oksigen reaktif selalu dihasilkan secara normal dalam proses produksi energi, sintesis senyawa biologis, dan fagositosis pada sistem imun. Di lain pihak peningkatan aktivitas spesies oksigen reaktif bisa menyebabkan sejumlah penyakit termasuk penyakit jantung, kanker, dan penuaan (Noguchi dan Niki 1999). Asam lemak tidak jenuh mengakibatkan lemak peka terhadap serangan oksigen sehingga menimbulkan perubahan struktur kimia. Dalam sistem seluler peroksidasi terjadi pada biomembran di mana kandungan asam lemak tidak jenuh yang ada menjadi sangat reaktif. Peroksidasi lemak adalah proses reaksi kimia yang sangat kompleks termasuk melibatkan radikal bebas, ion logam, dan sistem biologik (Jadhav *et al.* 1996). Ada beberapa hubungan saling mempengaruhi antara kesehatan diet antioksidan dan ROS, mungkin bergantung pada status kesehatan, secara individual dan mungkin juga kepekaan secara genetik. Pada penelitian secara klinik pada suplementasi antioksidan terjadi perubahan baik pada status oksidatif, risiko penyakit atau kejadian penyakit yang telah mempengaruhi kesehatan individu, risiko sejumlah penyakit pada populasi atau pasien yang sedang menjalani pengobatan (Seifried *et al.* 2003).

Pada saat fagositosis, makrofag dan neutrofil sebagai sel efektor juga memproduksi oksigen toksik gabungan fagosom dan lisosom menjadi fagololisom yang bertugas membantu membunuh dan menelan mikroorganisme. Kebanyakan kejadian yang penting di antaranya adalah kerja hidrogen peroksida (H_2O_2), superoksida anion (O_2^-), dan nitrogen oksida (NO), secara langsung toksik pada bakteri. Semuanya ini dihasilkan melalui oksidasi oleh NADPH dan enzim yang lain dalam proses yang dinamakan *respiratory burst*, sebagai akibat dari naiknya jumlah konsumsi oksigen sementara. Aktivitas makrofag sangat efisien dalam menghancurkan patogen, aktivitas ini secara *in vivo* biasanya bersamaan dengan kerusakan jaringan secara lokal yang disebabkan oleh keluarnya mediator antimikrobal sebagai radikal bebas, NO dan protease, yang juga toksik terhadap sel inang. Kemampuan aktivitas makrofag untuk mengeluarkan mediator toksik adalah pada pertahanan inang karena kemampuannya melawan patogen ekstraseluler yang tidak tertelan (Abbas *et al.* 2000, Janeway *et al.* 2001).

Nitrogen oksida adalah molekul yang penting yang mempengaruhi sistem kardiovaskuler, NO merupakan senyawa yang bersifat toksik dan berumur pendek, berupa molekul gas yang diproduksi oleh enzim *NO synthase*, dengan cara mengubah asam amino arginin menjadi NO dan sitrulin (Becker *et al.* 2000). Molekul NO berperan penting sebagai regulator kardiovaskuler bertindak untuk mengatur

tekanan darah. Molekul ini diproduksi oleh neuron dan makrofag, memiliki jumlah elektron ganjil dan sebagai radikal bebas.. Molekul ini relatif stabil namun bereaksi cepat bila bertemu dengan senyawa yang mengandung elektron yang tidak berpasangan, misalnya molekul oksigen misalnya anion superoksida dan ion logam (Cambel dan Smith 2001). Penelitian terahir menggambarkan bahwa *inducible nitric oxyde synthase* (iNOS) terlibat dalam kelainan metabolik yang dihubungkan dengan inflamasi kronis tingkat ringan, aterosklerosis, dan peningkatan *tumour necrosis factor* (TNF) (Muntalib 2003).

Peran sitokin pada patogenesis dan imunitas terhadap MD, yang diinduksi oleh virus herpes menyebabkan limfoma pada sel T. Pada ayam umur 21 hari yang diinfeksi MDV, peningkatan transkripsi IF-Y setelah 3 hari p.i sampai akhir percobaan, yaitu 15 hari p.i, dimana iNOS dan IL-1 β mengalami peningkatan antara 6 sampai 15 hari p.i. Pada ayam umur 1 hari p.i mRNA untuk untuk mengekspresikan IF-Y dan iNOS, antara 16 sampai dengan 64 kali pada 9 hari p.i. Kesimpulan dapat diambil dimana iNOS berperan pada patogenesis MD (Xing dan Schat 2000).

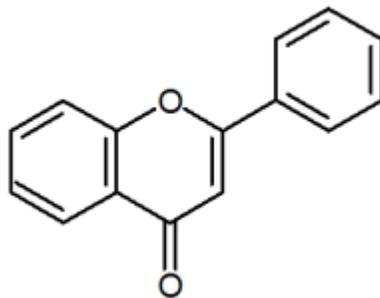
Radikal bebas diproduksi secara normal pada fungsi imunitas, diperlukan oleh sel imun untuk membunuh patogen dan mengeluarkannya, dalam keadaan overproduksi pada kondisi patogenik menyebabkan kerusakan sel imun dan menimbulkan immunosupresi. Eritrofagositosis juga terjadi pada penyakit Marek oleh makrofag. Dibutuhkan keseimbangan oksidan-antioksidan untuk mengatur fungsi sistem imun dalam menjaga integritas dan fungsi lipida membran, protein seluler, asam nukleat serta mengatur ekspresi gen (Wu dan Meydani 1999, Gilka dan Spencer 1995).

Antioksidan

Antioksidan yang berasal dari tanaman telah lama dikenal potensinya dan telah lama diketahui untuk menstabilkan senyawa radikal yang dapat diukur aktivitas antioksidan tersebut (Kim *et al.* 2002). Berbeda kondisinya dengan hewan, tumbuh-tumbuhan tingkat tinggi sebagai makhluk hidup yang tidak bergerak, mampu menghindar dari serangan predator maupun patogen dan juga efek tekanan kuat dari kondisi lingkungan. Tanaman menghasilkan sejumlah senyawa kimia kompleks yang biasanya merupakan bagian dari sel yang disebut “metabolit sekunder” yang kandungannya bukan bahan dasar biokimia untuk hidup, tetapi sebagai bagian yang berinteraksi dengan lingkungan. Manusia memilih makanan yang dihasilkan

tanaman dan bahan kimia pertahanan tanaman tersebut bisa dimanfaatkan untuk diet dan kesehatan (Houghton dan Raman 1998, Williamson *et al.* 1999). Fito-kimia (bahan kimia dari tanaman) mempunyai efek biologi yang efektif menghambat pertumbuhan kanker, sebagai antioksidan, menghambat pertumbuhan mikroba, menurunkan kolesterol darah, dan menurunkan glukosa darah (Amelia 2006).

Flavonoid merupakan suatu metabolit sekunder pada tanaman yang terdapat pada semua bagian tanaman tersebut dan struktur kimianya secara umum adalah kerangka $C_6C_3C_6$. Penamaan sub-grup dan klasifikasi berdasar pada substitusi pada bagaian cincin C dan posisi pada cincin B. Sebagian besar subgrup adalah flavonol, flavon, isoflavon, katehin, proantosianidin, dan antosianin (Larbier dan Leclerco 1992, Rajalkshmi dan Narasimhan 1996). Potensi flavonoid sebagai antioksidan dan kemampuannya mengurangi aktivitas radikal hidroksi, anion superoksida, dan radikal peroksida lemak menjadikan flavonoid bereperan penting. Kerusakan sangat erat kaitannya dengan proses dan epidemiologi penyakit. Uji klinik dan laboratorium pada flavonoid dan antioksidan yang lain menjadikan penggunaan senyawa ini penting pada pencegahan dan pengobatan sejumlah kasus penyakit. Flavonoid telah diketahui sebagai antibakteri, antiviral, antiinflamasi, antialergi, antimutagenik, antitrombotik, dan aktivitas vasodilatasi (Larbier dan Leclerco 1992, Miller 1996).

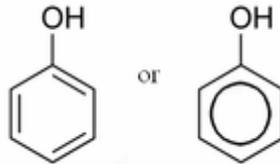


Gambar 4 Senyawa flavonoid (Miller 2004)

Sejumlah senyawa fenolat berperan sebagai bahan baku pangan yang berasal dari tanaman, di antaranya asam fenolat, flavonoid tanin, dan lignin. Perbedaan kultivar beberapa tanaman menunjukkan variasi yang luas baik pada kandungan fenolat maupun kapasitas antioksidan secara *in vitro* (Larbier dan Leclerco 1992, Imeh dan Khokhar 2002).

Fenolat penting diketahui sebagai substansi yang terbaik yang berperan sebagai antioksidan sebagai kelompok donor elektron dari fenol, meningkatkan aktivitas antioksidan melalui efek induksi. Namun aktivitas kimia sejumlah antioksidan bergantung pada sejumlah faktor, yaitu stabilitas dan reaktivitas.

Antioksidan primer membentuk ikatan dengan radikal setelah pemindahan hidrogen lebih penting daripada faktor lainnya (Jadav *et al.* 1996). Senyawa fenol mencakup sejumlah senyawa yang umumnya mempunyai sebuah cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksil. Senyawa fenol cenderung untuk larut dalam air karena paling sering terdapat bergabung dengan gula glukosida dan biasanya terdapat dalam rongga sel. Di antara senyawa fenol alami yang telah diketahui, lebih dari seribu struktur, flavonoid merupakan golongan yang terbesar (Suradikusumah 1989).



Gambar 5 Senyawa fenol (Cann 1997)

Penelitian terakhir telah menunjukkan adanya kemampuan ekstrak apel menghambat proliferasi sel tumor secara *in vitro* karena diduga mengandung senyawa fenolat atau flavonoid sebagai antioksidan. Hasil penelitian menunjukkan hambatan secara tidak langsung, yaitu pada H_2O_2 setelah berinteraksi dengan senyawa fenolat pada kultur sel, flavonoid berguna untuk perbaikan kondisi kesehatan. Senyawa polifenolat yang diisolasi dari teh hijau 6 sendok teh per-hari, mampu menghambat perkembangan dan metastasis kanker prostat pada manusia (Murphy 2003, Adhami *et al.* 2003).

Antioksidan adalah senyawa kimia yang memiliki kemampuan untuk memberikan hidrogen radikal. Sebagai akibatnya, senyawa tersebut mampu mengubah sifat radikal menjadi nonradikal dan terjadi perubahan oksidasi radikal oleh antioksidan. Struktur molekul antioksidan bukan hanya memiliki kemampuan melepas atom hidrogen tetapi juga mengubah radikal menjadi reaktivitas rendah sehingga tidak terjadi reaksi dengan lemak. Antioksidan terdiri atas antioksidan endogen yang dihasilkan oleh tubuh sendiri dan antioksidan eksogen yang berasal dari makanan (Jadav *et al.* 1996, Manampiring *et al.* 2000).

Antioksidan menjadi bentuk aktif pada oksigen reaktif termasuk pada step inisiasi oksidasi, atau dapat memecah rantai reaksi oksidatif dengan cara bereaksi dengan radikal peroksida membentuk ikatan antioksidan-radikal yang stabil sehingga tidak terjadi reaksi selanjutnya atau bentuk nonradikal (Howell dan Saeed 1999). Pertahanan antioksidan pada sel mampu mencegah terjadinya peroksidasi

lipida dan beberapa molekul biologi yang mengalami kerusakan. Dalam hal ini ada tiga level pertahanan sebagai dasar pada sistem eliminasi kerusakan dengan cara menghambat inisiasi atau propagasi dan perbaikan kembali. Level pertahanan antioksidan pada enzim termasuk lipolitik (fosfolipase), proteolitik (peptidase atau protease), dan enzim yang lain, yaitu DNA repair (ligase, nuklease, polimerase), dan sejumlah transferase (Noguchi dan Niki 1996). Hambatan terhadap enzim bergantung pada reaktivitas senyawa fenol terhadap sisi rantai asam amino enzim (Rohn *et al.* 2002).

Diet dan antioksidan eksogen mencegah kerusakan seluler melalui reaksi yang dilakukan oleh radikal bebas. Ayam yang diberi pakan diet semisintetik rendah antioksidan menunjukkan penurunan yang nyata stabilitas eritrosit terhadap H_2O_2 atau 2,2'-azobis (2-amidinopropan) dihidroklorid (AAPH), tetapi peningkatan pada aktivitas katalase pada hepar, karbonil pada protein otot tak larut, dan peningkatan oksidasi lemak pada perlakuan pemanasan pada hepar dibandingkan dengan ayam yang diberi pakan konvensional. Pada percobaan ini, ayam model menjadi lebih peka terhadap perubahan oksidatif daripada ayam yang diberi pakan konvensional, yang ditunjukkan oleh rendahnya pertahanan antioksidan (Young *et al.* 2002).

Aktivitas antioksidan dapat diukur dengan metode tiosianat dengan cara melihat jumlah peroksida yang terbentuk pada emulsi selama inkubasi sampel yang diukur secara spektrofotometri, yaitu mengukur absorbansi pada panjang gelombang 500 nm. Tingginya nilai absorbansi mengindikasikan tingginya konsentrasi peroksida (Yildirim *et al.* 2001). Pengukuran aktivitas antioksidan dilakukan dengan menggunakan metode tiosianat berdasarkan kemampuan terbentuknya senyawa-senyawa radikal yang bersifat reaktif. Proses terjadinya senyawa radikal bebas ini disebabkan oleh oksidasi senyawa asam linoleat dalam buffer yang diinkubasi pada suhu $40^\circ C$ selama beberapa jam. Asam linoleat pada uji ini berperan sebagai substrat yang dioksidasi. Setiap periode tertentu absorbansi hasil oksidasi diukur dengan menggunakan $FeCl_2$ dan amonium tiosianat (NH_4CN). Besi (Fe^{2+}) berperan sebagai mediator mengkatalisis peroksidasi lipida telah banyak diketahui, juga berperan meningkatkan absorpsi dan transport lipida intraseluler (Osborn dan Casimir 2003).

Degradasi isoflavon dan flavonoid dalam saluran pencernaan menjadi senyawa monofenolat memiliki daya tarik karena beberapa monofenolat memiliki sifat berefek sebagai antiproliferatif, misalnya senyawa metil p-hidroksifenolat dapat menghambat sel MCF-7 secara in-vitro (Hendrich *et al.* 1999). Setelah diabsorpsi pada saluran pencernaan, antioksidan masuk ke dalam peredaran darah. Ikatan

dengan protein menghasilkan pelapisan substansi yang merupakan kapasitas antioksidan flavonoid. Laporan terakhir menunjukkan kapasitas antioksidan berkorelasi positif dengan proses fisiologis, misalnya kemampuan melawan peroksidasi lemak. Ikatannya juga menurun dengan tidak adanya antioksidan. Pada kejadian ini penambahan aktivitas intrinsik dari senyawa, metabolisme, ikatan terhadap protein juga menentukan untuk mempengaruhi efek pemberian flavonoid secara *invivo* (Arts *et al.* 2002).

Aktivitas antioksidan ekstrak Pomegranate (*Punica granatum*) memproteksi hati terhadap efek toksik CCl₄ secara histologi menjadi normal dan mampu memperbaiki fungsi enzimatis akibat serangan ROS (Murthy *et al.* 2002). Ekspresi berlebihan antioksidan tidak selalu menghasilkan pertahanan antioksidan dan bila ditingkatkan kapasitas antioksidan tidak selalu berkorelasi positif dengan tingkat ketahanan. Dalam hal ini perlu diperhatikan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kemanjuran dan proteksi antioksidan terhadap penghapusan oksigen dan juga tekanan lingkungan (Blokchina *et al.* 2003). Tampaknya sangat beralasan untuk mempertimbangkan antara potensi, risiko, dan manfaat antioksidan dosis tinggi secara kasus per kasus dan konsumsi antioksidan suplemen tunggal dosis tinggi harus dihindari (Silalahi 2006).

Aktivitas benalu teh sebagai antioksidan yang terkandung dalam ekstrak ditandai dengan daya mereduksi kaliumferisianida [K₃Fe (CN)₆], menghambat oksidasi asam linoleat, kemampuan eliminasi terhadap H₂O₂ (Leswara dan Kartini 1998, Santoso 2001, Susmandari 2002). Seduhan daun *S. artopurpurea* mengandung antioksidan yang tinggi dan ternyata mampu menurunkan konsentrasi H₂O₂. Seduhan tersebut mengandung senyawa penurun risiko kanker, karena radikal bebas dalam tubuh dapat menimbulkan reaksi berantai yang menyebabkan kerusakan membran sel, asam nukleat, protein, dan lipid (Sudihartini 2003). Uji antioksidan benalu teh (*Scurrula oortiana*) dengan oksidator 1,1-diphenyl 2-pyrohixyl (DPPH), menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan tertinggi ditunjukkan oleh ekstrak metanol dengan daya hambat sebesar 93.59 ppm (Simanjuntak *et al.* 2004).

Benalu Teh sebagai Penurun Risiko Kanker

Kanker merupakan hasil proses jangka panjang yang mengakibatkan efek penyimpangan genetik dan perubahan molekuler yang proses perubahannya berjalan secara berangsur-angsur. Biasanya diperlukan waktu lama untuk

perubahan dari normal ke peningkatan level puncaknya, displasia, yaitu invasi dan metastasis secara fenotip. Akumulasi perubahan secara genetik dan molekuler dalam waktu yang lama memberikan kesempatan untuk intervensi bidang klinik untuk pencegahan inisiasi kanker dan tindakan sebelum lesi premalignan (Crowel 2005).

Tumorogenesis atau karsinogenesis adalah proses yang berkepanjangan yang awalnya diinduksi oleh karsinogen untuk menumbuhkan kanker. Penelitian secara ekstensif selama bertahun-tahun menunjukkan bahwa individu yang mengkonsumsi secara teratur sejumlah buah-buahan dan sayuran dapat menurunkan risiko kejadian kanker. Fitokimia yang berasal dari kelompok buah-buahan dan sayuran mengandung agen kemopreventif termasuk genistin, alisin, likopen, curcumin, katekin, dan eugenol. Karena agen tersebut telah menunjukkan kemampuannya dalam menekan proliferasi sel kanker, menghambat faktor pertumbuhan, menginduksi apoptosis, menghambat angiogenesis, dan menekan ekspresi protein antiapoptosis. Agen kemopreventif berpotensi digunakan sebagai terapi kanker di masa datang (Dorai dan Aggarwal 2004).

Data epidemiologi memberikan nilai tambah yang didapat pada pencegahan kanker dan penyakit kronis lainnya, yaitu data pada mekanisme kejadian penyakit seperti kerusakan DNA, tekanan oksidatif, dan peradangan kronis. Pendekatan ini merupakan jalan untuk mengenal risiko penyakit. Sebagai strategi komplementer memungkinkan individu menjadi resisten terhadap mutagen dan atau menghambat kejadian kanker dengan cara memberikan agen kemopreventif (Flora dan Fergusson 2005).

Kemopreventif adalah area inovatif pada penelitian kanker yang bertujuan pada pengembangan farmakologi, biologi, dan interferensi nutrisi untuk mencegah, memperbaiki, dan memperlambat karsinogenesis. Tindakan ini sekarang mencakup agen preklinik dan identifikasi molekuler, skrining *in vitro* dan *in vivo*, dampak farmakologi, dan sintesis kimia (Crowel 2005). Identifikasi dan penggunaan agen kemopreventif yang efektif pada kanker menjadi isu penting pada penelitian kesehatan masyarakat. Untuk mengidentifikasi potensi kemoprevensi pada kanker dilakukan uji *in vitro* yang relevan untuk pencegahan secara *in vivo* (Gerhäuser 2002). Kemoprevensi pada kanker termasuk pada beberapa konsep tentang inhibisi, perbalikan, restriksi, dan perlambatan proses kanker. Proses karsinogenesis membutuhkan waktu 20 sampai 40 tahun untuk mencapai invasi kanker. Hal ini penting untuk mengidentifikasi jalannya evolusi pada sel kanker

sehingga dapat menahan proses karsinogenesis. Dasar pengujian pada lesi genetik dan proses epigenetik bersamaan dengan gerak maju dari prekanker menjadi penyakit yang bersifat invasif. Kombinasi terapi dan pencegahan yang strategis sangat penting untuk menurunkan morbiditas kanker. Pada setiap bentuk kanker, lokasi organ atau latar belakang genetik secara individual adalah diperlukan untuk strategi pencegahan secara kombinasi agar berhasil (Tarapdhar *et al.* 2001, Steel dan Kellof 2005).

Peluang adanya agen antitumor yang berasal dari bahan alam, sejumlah substansi alam dikenal memiliki kemampuan menginduksi apoptosis pada sejumlah sel tumor, yaitu senyawa kimia yang terdapat pada tanaman buah-buahan dan sayuran. Konsumen dan pasien kanker menggunakan sejumlah produk alternatif untuk mempertahankan dirinya dari serangan kanker. Tanaman dan produk natural digunakan untuk mencegah pertumbuhan kanker. Masyarakat Indonesia dengan latar belakang budaya dan etniknya, lazim menggunakan obat tradisional (OT) atau disebut jamu, dengan memanfaatkan alam Indonesia (Supandiman *at al.* 2000, Tarapdhar *et al.* 2001, Ito 2002, Montbriand 2004).

Benalu teh *S. artopurpurea* adalah tumbuhan liar yang hidup sebagai parasit menumpang pada tumbuhan teh dan menghisap makanan dari tumbuhan inang untuk kelangsungan hidupnya. Tanaman ini digunakan oleh sebagian masyarakat yang tinggal di daerah-daerah di Indonesia sebagai obat alternatif antitumor atau antikanker. Daun dan batang tanaman ini mengandung alkaloid, flavonoid, glikosida, triterpen, saponin, dan tanin yang berperan sebagai antioksidan. Di Eropa dan Amerika ada jenis benalu yang digunakan untuk mengobati tumor atau kanker, yaitu ada beberapa tanaman misalnya benalu teh (*Viscum album L*) yang dalam percobaan bersifat imunomodulator melalui pengaktifan sel granulosit dan makrofag yang memberi sifat antitumor (Windardi dan Rahajoe 1998, Achi 2005).

Infus benalu teh ternyata mampu menghambat proliferasi sel tumor kelenjar susu (*Mus musculus L*) galur C3H. Daya hambat infus benalu teh tersebut kemungkinan diberikan oleh steroida, glikosida, triterpenoid, dan saponin yang terdapat dalam ekstrak tersebut (Nugroho *et al.* 2000). Hasil penapisan fisiokimiawi terhadap simplisia menunjukkan bahwa benalu teh mengandung kelompok senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid, dan terpenoid (Tambunan *et al.* 2003). Jenis benalu dan inang yang berbeda memberikan pola spektrum yang sama, walaupun nilai serapannya berbeda (Leswara dan Kartin 1988).

Tanaman benalu teh *S. artopurpurea* secara empirik digunakan untuk mengobati penyakit tumor atau kanker. Aktivitasnya sebagai antitumor atau antikanker adalah secara tidak langsung, yaitu melalui sistem kekebalan dengan cara meningkatkan konsentrasi imunoglobulin G (IgG). Pemakaiannya sebagai obat antitumor atau antikanker menimbulkan dugaan bahwa bahan tersebut bersifat imunostimulator, yaitu meningkatkan konsentrasi IgG (Winarno *et al.* 2000).

Daun dan batang benalu teh mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, terpenoid, glikosida, triterpen, saponin, dan tanin (Nugroho *et al.* 2000, Santoso 2001, Tambunan *et al.* 2003). Flavonoid telah menunjukkan perannya sebagai antioksidan, antimutagenik, antineoplastik, dan aktivitas vasodilatator. Potensi antioksidan flavonoid untuk mencegah kerusakan oksidatif yang ditunjukkan oleh semua proses penyakit membuatnya layak digunakan pada pengendalian sejumlah penyakit (Miller 1996).

Tiga senyawa flavonoid alam telah diisolasi menggunakan etil asetat, yang berasal dari fraksinasi *S. feruginosa*, yaitu kuersetin, kuersetrin, dan flavonol glikosida 4-O-asetil kuersetrin. Evaluasi daya sitotoksik pada kultur jaringan kanker glioblastoma manusia menunjukkan bahwa kuersetin memiliki aktivitas tertinggi (Le Dévéhat *et al.* 2002). Senyawa polifenolat alam, termasuk flavonoid yang disintesis oleh tanaman, mampu memperbaiki kesehatan. Kuersetin dan kuersetin glikosida yang tersebar pada flavonoid yang dikonsumsi terdapat pada buah dan sayur. Senyawa ini secara luas berperan pada perbaikan kesehatan sehingga menjadi penting dan menarik (Boyer *et al.* 2005, Lila *et al.* 2005).

Ekstraksi 500 mg daun benalu teh *S. oortiana* yang dilakukan secara bertingkat memperoleh ekstrak n-heksan 8.47 g (1.69%), etil asetat 18.71 g (3.74%), Metanol 7.38 g (1.48%), dan ekstrak air 32.86 g (6.57%) (Simanjuntak *et al.* 2004). Berdasarkan kelarutan bahan kandungan benalu teh dalam air panas yang digunakan secara tradisional, kemudian air rebusannya diminum, dilakukan isolasi dan identifikasi *S. junghuni* yang diekstraksi dengan pelarut air (Tambunan *et al.* 2003).