

Literature Review: Effect of Pegagan Embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.) Extract on NK and CD8 Cell Activity

Tinjauan Literatur: Pengaruh Ekstrak Pegagan Embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.) Terhadap Aktivitas Sel NK dan CD8

Sri Gusriyani¹, Yufri Aldi², Salman Umar³, Afriwardi⁴
^{1,2,3,4} Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia
Email: gusriyanisri@gmail.com

Article Info

Article history

Received date: 2023-03-05

Revised date: 2023-10-09

Accepted date: 2023-10-12



Abstract

There have been many traditional plants used for treatment, one plant that is widely used by the community for treatment is *Hydrocotyle sibthorpioides* L. which is efficacious as an immunomodulator. In this plant, there are flavonoid compounds, namely rutin which has activity to increase the body's immune system, especially in NK and CD8 cells. NK (Natural Killer) and CD8 (Cluster of Differentiation 8) cells are components of the immune system that play an important role in immunomodulatory activity. This article review was conducted to obtain information on the effect of *Hydrocotyle sibthorpioides* L. extract on NK and CD8 cell activity in the body. The writing method in making this research article review is comparative, which is taken from a collection of national journals and international journals. Various research results that have been obtained state that *Hydrocotyle sibthorpioides* L. extract can affect the activity of NK and CD8 cells in improving the immune system.

Keywords:

Hydrocotyle sibthorpioides L.; Immunostimulants; Natural killer cells; CD8 cells

Abstrak

Telah banyak tanaman tradisional yang digunakan untuk pengobatan, salah satu tanaman yang banyak digunakan masyarakat untuk pengobatan adalah *Hydrocotyle sibthorpioides* L. yang berkhasiat sebagai imunomodulator. Pada tanaman ini terdapat kandungan senyawa flavonoid yaitu rutin yang memiliki aktivitas meningkatkan imun tubuh terutama pada sel NK dan CD8. Sel NK (Natural Killer) dan CD8 (Cluster of Differentiation 8) merupakan komponen sistem imun yang berperan penting terhadap aktivitas imunomodulator. Review artikel ini dilakukan untuk mendapatkan informasi mengenai pengaruh dari ekstrak *Hydrocotyle sibthorpioides* L. terhadap aktivitas sel NK dan CD8 dalam tubuh. Metode penulisan dalam pembuatan review artikel penelitian ini adalah komparatif yaitu diambil dari kumpulan jurnal nasional dan jurnal internasional. Berbagai hasil penelitian yang telah diperoleh menyatakan bahwa ekstrak *Hydrocotyle sibthorpioides* L. dapat memberikan pengaruh terhadap aktivitas sel NK dan CD8 dalam meningkatkan sistem kekebalan tubuh.

Kata Kunci:

Hydrocotyle sibthorpioides L.; Imunostimulan; Sel Natural killer; Sel CD8.

PENDAHULUAN

Penyakit yang diperantarai system imun merupakan masalah yang signifikan di negara berkembang. Lingkungan yang kaya akan berbagai jenis mikroorganisme patogen seperti virus, bakteri, jamur, protozoa dan parasite menjadi factor utama penyebab infeksi pada manusia [1]. Sistem imun merupakan system pertahanan yang ada pada tubuh manusia. Ada dua jenis, yaitu system imun non-spesifik dan system imun spesifik [2]. Sistem imun non-spesifik yaitu system imun yang didapatkan sejak lahir, sedangkan system imun spesifik yaitu system imun yang didapat [3].

Dalam tubuh, sistem imun non spesifik dan spesifik bekerja sama untuk melenyapkan infeksi. Respon imun terdiri dari berbagai sel dan molekul larut yang disekresi oleh sel-sel tersebut. Sel utama yang terlibat dalam reaksi imun adalah limfosit (sel B, sel T, dan sel NK), fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit, dan makrofag), sel asesori (basofil, sel mast, dan trombosit) [4]. Sel NK adalah bagian dari sel limfosit dimana sel NK dapat membunuh sel sasaran secara langsung tanpa sensitisasi terlebih dahulu dan tanpa tergantung dengan MHC (Major Histocompatibility Complex). Selain tidak tergantung oleh MHC, sel ini juga tidak berinteraksi dengan sel sasaran melalui reseptor T (TCR).

Mekanisme pertahanan tubuh dapat ditingkatkan dengan senyawa tertentu yang bersifat imunostimulan, dimana secara umum didefenisikan sebagai senyawa yang dapat meningkatkan mekanisme pertahanan tubuh baik secara spesifik maupun non-spesifik baik mekanisme pertahanan seluler maupun humoral [5]. Oleh karena itu adanya senyawa kimia yang dapat meningkatkan aktivitas sistem imun dan senyawa-senyawa tersebut dapat diperoleh dari tumbuh-tumbuhan [6].

Salah satu pengobatan tradisional populer di China yang sering digunakan yaitu Pegagan embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.) yang memiliki khasiat untuk menghilangkan bengkak (anti-swelling), antiradang, peluruh air seni,

antibiotik, penurun panas, menetralkan racun (detoxificans), dan peluruh dahak (ekspektoran) [7]. Penelitian yang dilakukan oleh Farong Yu dkk melaporkan ekstrak *Hydrocotyle sibthorpioides* menghasilkan efek antitumor yang sangat baik dan menunjukkan kemampuan untuk mempengaruhi fungsi imunologis mencit [8].

Pegagan embun ini telah dilakukan penelitian sebagai imunostimulan, meningkatkan aktivitas dan kapasitas fagositosis dari sel makrofag, memiliki efek sebagai antiinflamasi pada pemakaian topikal [9], menurunkan kadar TNF alfa, meningkatkan aktivitas sel NK dan sel CD 8 dari mencit putih jantan yang terpapar oleh antigen virus [10]. Selanjutnya ekstrak etanol pegagan embun juga terbukti memiliki efek Hematopoietic pada mencit anemia [11]. Selain itu juga telah diteliti keamanan dari ekstrak pegagan embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* L.) yang digunakan secara berulang, dengan mengamati uji toksisitas LD50 [12], SGOT & SGPT [13], Creatinin Clearance [14], serta mengamati histologi dari jaringan hati dan ginjal dari mencit yang menggunakan ekstrak pegagan embun tersebut [15].

Mengingat potensi ekstrak *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. yang bersifat imunostimulan dan meningkatkan aktivitas sel NK dan CD8 maka perlu dilakukan studi literatur mengenai aktivitas sel NK dan CD8 dari tanaman *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.

METODE

Metode dalam pembuatan review artikel penelitian ini adalah dengan metode komparatif dengan mengumpulkan berbagai sumber yang didapat dari jurnal penelitian. Penelusuran literatur menggunakan kata kunci "Aktivitas sel NK dan CD8 dari tanaman *Hydrocotyle sibthorpioides*". Literatur utama didapatkan dari jurnal-jurnal nasional maupun jurnal internasional yang ditemukan secara online melalui mesin pencari Google, Google Scholar, dan situs online jurnal lain. Kemudian dilakukan kajian utuh pada semua jurnal

referensi yang telah ditemukan dan review studi literatur disajikan. Kriteria sumber jurnal atau artikel dipilih dari penelitian yang telah terpublikasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pegagan Embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.)

Klasifikasi

Berdasarkan ilmu taksonomi, klasifikasi pegagan embun adalah sebagai berikut [16]:

Kingdom : Plantae

Divisi : Tracheophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Apiales

Familia: Araliaceae

Genus : *Hydrocotyle* L.

Spesies: *Hydrocotyle sibthorpioides* L.

Morfologi

Pegagan embun tumbuh merayap, ramping, subur di tempat lembab, terbuka ataupun teduh dipinggir jalan, pinggir selokan, lapangan rumput dan tempat lain hingga ketinggian \pm 2.500 mdpl. Batangnya lunak, berongga, Panjang \pm 45 cm atau lebih. Daun tunggal berseling, bertangkai Panjang, bentuk bulat dengan pinggir terbagi menjadi 5,7 lekukan dangkal, dan bewarna hijau. Bunga majemuk berbentuk bonggol, keluar dari ketiak daun, dan bewarna kuning [16].

Khasiat dan Kandungan Kimia

Pegagan embun memiliki khasiat yang dapat menghilangkan bengkak (anti-swelling), antiradang, peluruh air seni, antibiotik, penurun panas, menetralkan racun (detoxificans), dan peluruh dahak (ekspektoran). *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. mengandung berbagai bahan aktif, yaitu triterpenoid saponin, triterpenoid genin, minyak atsiri, flavonoid, fitosterol, dan bahan aktif lainnya. Kandungan bahan aktif yang terpenting adalah triterpenoid dan saponin, semua kandungan

bioaktif tanaman pegagan merupakan antioksidan yang bermanfaat bagi tubuh manusia dalam meningkatkan sistem imun [17].

Ekstrak Kental *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.

Ekstrak kental *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. adalah ekstrak yang dibuat dari tanaman pegagan embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.) dari genus *Hydrocotyle* L. , memiliki kandungan flavonoid total 1.18% [18] . Pemerian Ekstrak kental, warna coklat tua, bau khas, rasa pahit [13]. Standarisasi dari Ekstrak *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. memiliki kriteria sebagai berikut :

- Kadar air : < 10%
- Abu total : < 16,6%
- Abu tidak larut asam : < 0,07 [19].

Imunomodulator

Imunomodulator adalah bahan yang digunakan untuk memberikan efek pada system kekebalan tubuh [20]. Bahan alam banyak memberikan kontribusi sangat besar terhadap terapi imunomodulator. Sejak dahulu, bahan alam digunakan untuk perawatan dengan efek samping yang minimal. Ada banyak bahan alam yang diketahui memengaruhi sistem kekebalan dengan memengaruhi fungsi sel kekebalan atau memengaruhi sekresi antibodi untuk mengendalikan infeksi dan mempertahankan homeostasis kekebalan tubuh [21]. Obat imunomodulator memiliki mekanisme kerja sebagai up regulation (imunorestorasi dan imunostimulasi/ memperbaiki sistem imun) dan sebagai down regulation (imunosupresan/ menekan sistem imun yang berlebihan) [22].

Sel NK dan CD8

Istilah NK berasal dari kemampuan sel tersebut membunuh berbagai sel tanpa bantuan tambahan untuk aktivasinya. Sel NK tidak memiliki petanda sel B atau sel T atau imunoglobulin permukaan. Sel NK memiliki banyak sitoplasma, granula sitoplasma azurofilik, pseudopodia dan nukleus eksentris. Sel NK merupakan sumber interferon γ (INF- γ) yang mengaktifkan makrofag dan berfungsi

dalam imunitas nonspesifik terhadap virus dan sel tumor. Sel NK mengenal dan membunuh sel terinfeksi atau sel yang menunjukkan transformasi ganas, tetapi tidak membunuh sel sendiri yang normal oleh karena dapat membedakan sel sendiri dari sel yang potensial berbahaya, akibat adanya reseptor inhibitori dan reseptor aktivasi [23]

CD 8 (Cluster of transmembran yang berfungsi sebagai ko-reseptor untuk reseptor sel T. Seperti reseptor sel T, CD8 mengikat pada molekul major histocompatibility complex (MHC), tetapi CD8 spesifik pada MHC kelas I adalah glikoprotein transmembran yang berfungsi sebagai ko-reseptor untuk reseptor sel T. Seperti reseptor sel T, CD8 mengikat pada molekul MHC, tetapi CD8 spesifik pada MHC kelas I [24].

Mekanisme Sel NK dan CD8 dalam Meningkatkan Sistem Imun

Sel NK berperan penting dalam imunitas nonspesifik pada patogen intraseluler yang memiliki kemampuan mengenal dan membunuh sel abnormal, serta menghancurkan sel yang mengandung virus atau sel neoplasma. Sel NK diaktifkan oleh interferon yang biasanya diproduksi dan dilepaskan oleh sel yang terinfeksi virus itu sendiri. Interferon mempunyai pengaruh dalam mempercepat pematangan dan efek sitolitik Sel NK. Interferon juga menyebabkan peningkatan daya tahan terhadap virus pada sel-sel yang tidak terinfeksi [25]. Sel NK adalah bagian dari limfosit dengan salah satu permukaan CD16 atau CD56 (merupakan reseptor untuk fc). Ciri permukaan CD16 dan CD56 sampai saat ini digunakan untuk memastikan bahwa sel tersebut adalah sel NK yang dapat membedakan sel T dan sel B. Sel NK dapat membunuh sel sasaran secara langsung tanpa sensitasi terlebih dahulu dan tanpa tergantung MHC. Selain tidak tergantung MHC, sel ini juga tidak berinteraksi dengan reseptor sel T (TCR) [26]. Sel NK memegang peranan penting dalam pertahanan alamiah terhadap pertumbuhan sel kanker dan berbagai

penyakit infeksi khususnya infeksi virus. Sebagian besar sel NK (95%) dapat berfungsi sebagai sel yang membunuh (Killer cell) sel yang terinfeksi virus dan sel sasaran lain yang dilapisi oleh immunoglobulin G (IgG) sehingga bersifat sitotoksik yang bergantung pada antibodi (antibody dependent cell mediated cytotoxicity) atau ADCC [26]. Sel NK merupakan komponen kekebalan tubuh bawaan (innate immunity) yang berperan sebagai pembunuh (cytotoxicity) dengan mensekresikan lisosom yang mengandung perforin dan granzym juga menghasilkan sitokin IFN- γ , TNF- α , IL-5, IL-13. Sel NK juga berfungsi sebagai co-stimulator yang dapat menstimulasi makrofag, sel T maupun sel B, sehingga menjembatani interaksi antara kekebalan tubuh bawaan (innate immunity) dengan kekebalan tubuh dapatkan (adaptive immunity) [27].

Sel CD8 mengekspresikan koreseptor CD8 dan menghancurkan sel terinfeksi antara antigen spesifik MHC-I yang dependen. Sel CD8 dapat membunuh sel secara direct dan melalui induksi apoptosis [22]. Sel CD8 mengandung granula azurofilik yang berlimpah dan mampu menghancurkan berbagai sel tumor, sel yang terinfeksi, dan sel abnormal tanpa disensitasi sebelumnya. Respon terhadap virus yang efektif dari inang yang dijalankan oleh sistem kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif melalui produksi berbagai sitokin proinflamasi, aktivasi sel T, CD4, dan sel CD8. Sel T penting untuk mengendalikan replikasi virus, membatasi penyebaran virus dan membersihkan sel yang terinfeksi. Namun demikian, jaringan yang disebabkan oleh virus bisa menyebabkan produksi sitokin proinflamasi secara berlebihan, perekrutan makrofag dan granulosit proinflamasi. Keadaan ini dikenal dengan istilah badai sitokin (cytokin storm) yang dapat mengarah ke terjadinya kerusakan jaringan yang lebih parah [28].

SIMPULAN

Berdasarkan review artikel yang telah dibahas, dapat diambil kesimpulan bahwa tanaman pegagan embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.) dapat dimanfaatkan sebagai imunomodulator dengan cara meningkatkan konsentrasi protein sel NK dan CD8 yang merupakan komponen sistem imun. Melalui review ini diharapkan tanaman pegagan embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.) bisa dijadikan sebagai alternatif untuk meningkatkan imunitas tubuh.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Andalas dan Universitas Fort De Kock Bukittinggi, peneliti mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam proses pengumpulan data untuk Kajian Literatur ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Anna, Romauli, "Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Herba Binara (*Artemisia Vulgaris* L.) Pada Tikus Jantan," *J. the University Institutional Respiratory*, 2017. Medan: Universitas Sumatra Utara
- [2] Hasdianah, Dewi, P., Peristiowati, Y., & Sentot Imam, *Imunologi : "Diagnosis dan Teknik Biologi Molekuler"*. Jakarta: Nuha Medika, 2014.
- [3] Radji, M, "*Imunologi & Virologi*". Jakarta: PT ISFI Penerbitan, 2010.
- [4] Sudiono, J, "*Sistem Kekebalan Tubuh*", Jakarta: Buku Kedokteran EGC, 2014.
- [5] Kresno, S, "*Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*". Jakarta: FKUI Press, 2010.
- [6] Nugroho, Y. A, "Efek Pemberian Kombinasi Buah Sirih (*Piper bettle* L.) Fruit, Daun Miyana (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R.BR). Leaf, Madu dan Kuning Telur Terhadap Peningkatan Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag G", *Media Litbang Kesehatan*, 22(1), 1–5, 2012.
- [7] Huang, Q., Zhang, S., Huang, R., Wei, L., Chen, Y., Lv, S., Liang, C., Tan, S., Liang, S., Zhuo, L., & Lin, X, "Isolation and identification of an anti-hepatitis B virus compound from *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam" *Journal of Ethnopharmacology*, 150(2), 568–575, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.009>.
- [8] Bandrunasar, A., & Santoso, H. B, "*Tumbuhan Liar Berkhasiat Obat*", Jakarta: Forda Press, 2016
- [9] Afriwardi, Fitri, A., Husni, E., Badriyya, E., & Aldi, Y, "Immunostimulant Activity of Pegagan Embun Herbs Extract (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.) With Carbon Clearance Method Towards Male White Mice", *Pharmacognosy Journal*, 13, 1472–1477, 2021, <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.187>
- [10] Erman, N. P, "Aktivitas Ekstrak Etanol Herba Pegagan Embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.) Terhadap TNF- α , Makrofag dan Leukosit Mencit Putih Jantan Yang Terpapar Antigen Virus H5N1," *Skripsi*, Universitas Andalas, 2021.
- [11] Aldi Y, Anjelia, R, "Aktivitas Ekstrak Etanol Tumbuhan Pegagan Embun (*Hydrocotyle Sibthorpioides* L.) Terhadap Haematopoietik Mencit Putih Jantan Anemia", *Skripsi*, 2020.
- [12] Hardini, H, "Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Pegagan Embun (*Hydrocotyle Sibthorpioides* Lam.) pada Mencit Putih Jantan", *Skripsi*, Universitas Andalas Padang, 2022
- [13] Latifah, W, "Uji Toksisitas Subakut Ekstrak Pegagan Embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* L) Terhadap SGPT dan SGOT pada Tikus Putih Jantan", *Skripsi*, Universitas Andalas Padang, 2021.
- [14] Fitri A, Husni E, Badriyya E, Aldi Y, "Immunostimulant Activity of Pegagan

- Embun Herbs Extract (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.L With Carbon Clearance Mehtods Towards male White Mice,” 2021;13(6): 1472-7.
- [15] Afriwardi, Abdillah, R., Husni, E., Hardini, H., Zuler, K. T. S., Alianta, A. A., & Aldi, Y, “Subacute Toxicity Test of *Hydrocotyle Sibthorpioides* Lam. Extract on Histopathological Images of Liver and Kidney of White Male Mice,” *Pharmacognosy Journal*, 14, 619–626, 2022.
<https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.144>
- [16] ITIS (Integrated taxonomic information system). *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. [Internet], 2020
- [17] Nugroho, Y. A, “Efek Pemberian Kombinasi Buah Sirih (*Piper bettle* L.) Fruit, Daun Miyana (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R.BR). Leaf, Madu dan Kuning Telur Terhadap Peningkatan Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag G,” *Media Litbang Kesehatan*, 22(1), 1–5, 2012.
- [18] U. S. Wahyuni F, Aldi Y, “Wahyuni F, Aldi Y, Umar S, “The Effect of Standarized Extract Pegagan Embun (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.) on Total Leukocyte and Percentage Leukocytes in Male White Mice Exposed to H5N1 Virus Antigen,” *Int. J. Innov. Sci. Res. Technol.*, vol. 7, no. 6, pp. 975-979, 2021.
- [19] D. kesehatan RI, “*Farmakope Herbal Indonesia (Edisi II)*,” Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2017.
- [20] Dhama, K., Saminathan, M., Singh, M., & Karthik, K. “Effect of Immunomodulation and Immunomodulatory Agents on Health with some Bioactive Principles , Modes of Action and Potent Biomedical Applications.” *International Journal of Pharmacology*, 253–290, 2015.
<https://doi.org/10.3923/ijp.2015.253.290>
- [21] Ortuño-Sahagún, D., Zänker, K., Rawat, A. K. S., Kaveri, S. V., & Hegde, P, “Natural Immunomodulators. *Journal of Immunology” Research*, 2–4, 2017
- [22] Baratawidjaja, K. G., & Rengganis, I, “*Imunologi Dasar Edisi 11*,” Badan Penerbit FKUI, 2014.
- [23] Bottino, C., Castriconi, R., Moretta, L., & Moretta, A, “Cellular ligands of activating NK receptors,” *Trends in Immunology*, 26(4), 221–226, 2005.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2005.02.007>
- [24] Gao, G. F., & Jakobsen, B. K, “Molecular interactions of coreceptor CD8 and MHC class I: the molecular basis for functional coordination with the T-cell receptor,” *Immunology Today*, 21(12), 630–636, 2000. [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(00\)01750-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(00)01750-3)
- [25] Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S, “*Imunologi Dasar: Fungsi dan Kelainan Sistem Imun Edisi Kelima*,” Elsevier, 2016.
- [26] Bruunsgaard, H., Pedersen, A. N., Schroll, M., Skinhøj, P., & Pedersen, B. K, “Proliferative responses of blood mononuclear cells (BMNC) in a cohort of elderly humans: role of lymphocyte phenotype and cytokine production,” *Clinical and Experimental Immunology*, 119(3), 433–440, 2000.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01146>.
- [27] Orange, J. S., & Ballas, Z. K, “Natural killer cells in human health and disease,” *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 118(1), 1–10, 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.10.011>
- [28] Kumar, V., Robbins, S. L., & Cotran, R. S, “*Buku Ajar Patologi*,” Buku Kedokteran EGC, 2007.