

Surya Wijaya¹

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Email: suryawijaya_102@yahoo.com

ABSTRAK

Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan global yang mengkhawatirkan. Setiap tahun, tercatat 2 juta penduduk dunia meninggal akibat tuberkulosis. Penyebab utama kekurangefektifan terapi adalah karakteristik *M. tuberculosis* yang mampu menghindari sistem pertahanan tubuh manusia. Melalui beberapa mekanisme *green tea-derived polyphenols* (GTPs) yang tidak dimiliki oleh obat anti-tuberkulosis first-line saat ini, diharapkan dapat menjadi terapi adjuvan tuberkulosis baru yang lebih aman dan efektif. Potensi imunomodulator GTPs akan merangsang respon imun seluler dengan meningkatkan produksi maupun aktivitas dari beberapa sitokin penting, seperti IL-12, IFN- γ , dan TNF- α . GTPs juga berpotensi untuk menurunkan kerusakan jaringan paru permanen yang terjadi akibat proses infeksi dengan menghambat respon imunopatologis dari TNF- α , histamin, ROS dan RNI. Selain itu, GTPs terbukti mampu menghambat Sp1, yang merupakan faktor transkripsi yang paling berperan dalam ekspresi gen TACO, molekul host-protein yang paling berperan dalam kemampuan *M. tuberculosis* untuk hidup di dalam makrofag. Oleh karena itu, GTPs berpotensi untuk diaplikasikan sebagai terapi adjuvan pada pasien tuberkulosis karena memiliki efek imunomodulator, antioksidan kuat, dan penghambatan transkripsi gen TACO. Namun, masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimalkan potensi tersebut sekaligus meminimalkan efek samping yang mungkin terjadi.

Kata kunci: polifenol, tuberkulosis, *Mycobacterium tuberculosis*, imunomodulator, antioksidan, gen TACO

ABSTRACT

Tuberculosis becomes a worrying global health problem. Approximately 2 million people die because of tuberculosis every year. The main cause of ineffectiveness of therapy is the ability of M. tuberculosis to avoid human immune system. Through several mechanisms which first-line anti-tuberculosis drugs do not have, green tea-derived polyphenols can be a new adjuvant therapy for tuberculosis. The immunomodulation effect of GTPs can stimulate cellular immune system by enhancing various cytokine production and activity, such as IL-12, IFN- γ , and TNF- α . GTPs also can decrease infection-related permanent lung tissue destruction by inhibiting immunopathology response of TNF- α , histamine, ROS, and RNI. In addition, GTPs can down-regulate Sp1, host-protein molecule which has an important role for M. tuberculosis survival in macrophage. Therefore, GTPs has a great potency of an adjuvant therapy for tuberculosis patient because it has an immunomodulation, potent antioxidant, and TACO gene transcription inhibitor. Nevertheless, a future research is needed to hold for optimizing this potency and minimizing adverse effects.

Keywords: polyphenol, tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, immunomodulation, antioxidant, TACO, gene

1. PENDAHULUAN

Mengenal Lebih Dekat Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*). Sebagian besar kuman TB menyerang paru, tetapi dapat juga

mengenai organ tubuh lainnya. Sumber penularan adalah pasien TB BTA positif. Pada waktu batuk atau bersin, pasien menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*).¹



Tuberkulosis dibagi menjadi tuberkulosis primer dan sekunder. Tuberkulosis primer terjadi ketika seseorang yang belum pernah terpajan *M. tuberculosis* menghirup bakteri tersebut melalui inhalasi.² Bila menetap di jaringan paru, kuman akan membentuk sarang primer (fokus *Ghon*). Dari sarang primer, akan timbul limfangitis lokal yang diikuti dengan limfadenitis regional yang membentuk kompleks primer (Ranke). Kompleks primer ini selanjutnya dapat sembuh sempurna, sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas atau berkomplikasi dan menyebar, baik secara per kontinuitatum, bronkogen, limfogen maupun hematogen tergantung pada tingkat imunitas individu yang terpapar kuman TB.³ Tuberkulosis paru primer biasanya asimtomatik. Sekitar 5% kasus yang bermanifestasi sebagai penyakit ringan mirip flu.²

Tuberkulosis sekunder dapat terjadi pada pasien yang sebelumnya telah mengalami infeksi primer.² Kuman yang dorman pada tuberkulosis primer dapat muncul bertahun-tahun kemudian akibat reinfeksi (infeksi ulang) atau reaktivasi (akibat kondisi immunosupresi). Kondisi reaktivasi lebih sering terjadi pada pasien dengan penurunan imunitas akibat malnutrisi, penggunaan alkohol, penyakit maligna, diabetes, AIDS, gagal ginjal atau pemberian kortikosteroid.^{2,3} Tuberkulosis paru sekunder menimbulkan gejala klinis, seperti batuk kronis yang disertai hemoptisis, penurunan berat badan yang nyata, demam ringan, dan berkeringat pada malam hari.^{3,4}

Diagnosis TB paru pada orang dewasa ditegakkan dengan ditemukannya kuman TB (BTA). Pada program TB nasional, penemuan BTA melalui pemeriksaan dahak mikroskopis

merupakan diagnosis utama. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan, dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis sepanjang sesuai dengan indikasinya.⁵

2. Pembahasan

2.1 Menilik Lebih Dalam Permasalahan di Balik Momok Tuberkulosis

Tuberkulosis hingga detik ini dianggap sebagai masalah kesehatan dunia yang penting. Diperkirakan lebih kurang 1,9 milyar atau 1/3 penduduk dunia terinfeksi *M. tuberculosis*.³ Setiap tahun terjadi sekitar 9 juta penderita baru TB dengan angka kematian mencapai 2 juta orang. Pada tahun 2011, diperkirakan terdapat 8,7 juta kasus baru TB aktif di seluruh dunia dengan angka kematian 1,4 juta orang.⁶ Di Indonesia, TB merupakan masalah utama kesehatan masyarakat. Jumlah pasien TB di Indonesia merupakan ke-3 terbanyak di dunia setelah India dan Cina dengan jumlah pasien sekitar 10% dari total jumlah pasien TB di dunia.¹ Pada tahun 2011, dijumpai 316.562 kasus baru TB dengan 194.780 kasus TB aktif di Indonesia.⁷ Selain itu, TB menduduki urutan ke-4 untuk angka kesakitan dan menduduki urutan ke-5 sebagai penyebab kematian yang menyerang sebagian besar kelompok usia produktif dari kelompok sosioekonomi lemah di Indonesia. Angka kematian karena infeksi TB berjumlah sekitar 300 orang per hari dan terjadi >100.000 kematian per tahun.⁸

Tuberkulosis tidak hanya menimbulkan dampak medis, tetapi juga menimbulkan dampak ekonomi. Sekitar 75% pasien TB adalah kelompok usia yang paling produktif secara ekonomis (15-50 tahun). Diperkirakan seorang pasien TB dewasa akan kehilangan rata-rata waktu kerjanya 3 sampai 4 bulan. Hal



tersebut berakibat pada kehilangan pendapatan tahunan rumah tangganya sekitar 20–30%. pendapatannya sekitar 15 tahun. Selain merugikan secara ekonomis, TB juga memberikan dampak buruk lainnya secara sosial berupa stigma dan pengucilan oleh masyarakat.¹

Walaupun WHO telah mencanangkan *Stop Tuberculosis Strategy* dengan strategi utama *Directly Observed Treatment Short Course Strategy* (DOTS) yang merupakan program pendekatan untuk mengontrol tuberkulosis yang telah diterapkan oleh WHO sejak 1995, sampai hari ini belum ada satu negara pun di dunia yang telah bebas tuberkulosis paru. Setelah angka tuberkulosis telah berhasil diturunkan di beberapa negara maju, belakangan ini angka tersebut naik lagi sehingga tuberkulosis disebut sebagai *reemerging disease*.^{1,3} Sementara di Indonesia penyakit ini belum pernah menurun jumlahnya, bahkan terus meningkat.⁸ Cakupan program DOTS pun hanya mencapai 28% dari 206.000 juta penduduk, dengan hasil pengobatan yang masih belum memuaskan.^{1,3}

Pengobatan TB yang digunakan luas di Indonesia adalah obat kemoterapi kombinasi lini pertama, yakni isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin. Namun, yang menjadi kendala adalah pemakaian obat yang terlalu lama. Pasien diharuskan minum sekitar 6 obat dalam sehari selama 6 bulan untuk mencegah perkembangan resistensi obat. Aturan ini kadang membuat pasien tidak patuh sehingga kebanyakan pasien tidak mau menyelesaikan pengobatan sampai akhir dan akibatnya adalah resistensi dan kemungkinan relaps yang tinggi.³

Masalah lain yang dihadapi adalah resistensi obat. MDR (*multidrug resistant tuberculosis*) adalah bakteri yang resisten terhadap lini pertama pengobatan TB dan XDR adalah bakteri TB yang sudah resisten terhadap pengobatan primer dan sekunder.³ Menurut WHO (2008), telah ditemukan 0,5 juta kasus MDR-TB dengan tuberkulosis kasus baru MDR 23.353 kasus. Pada tahun 2003, WHO menyatakan insidensi MDR-TB akan terus meningkat 4.3% di seluruh dunia dan lebih dari 200 ribu kasus baru akan terjadi di dunia. Apabila pasien terinfeksi oleh bakteri ini, waktu pengobatan akan bertambah panjang dan biaya semakin meningkat.⁹ Selain itu, pemberian obat anti-tuberkulosis juga memberikan efek negatif berupa *adverse drug reactions* (ADRs).¹⁰

Pengobatan OAT *first line* yang membutuhkan waktu lama akan meningkatkan risiko munculnya ADRs maupun MDR-TB. Oleh karena itu, saat ini sangat perlu dilakukan penelitian terhadap upaya pengendalian infeksi tuberkulosis yang lebih tepat dan efektif. Pengembangan juga dibutuhkan untuk mempercepat penyembuhan dan mengurangi kerusakan jaringan paru permanen akibat proses infeksi yang terjadi pada pasien tuberkulosis.⁹

Salah satu terapi tuberkulosis yang saat ini sedang dikembangkan adalah imunoterapi. Penggunaan imunoterapi dalam pengobatan pasien tuberkulosis, baik yang non-resisten maupun MDR-TB akan mempercepat penyembuhan dan mengurangi relaps. Penggunaan modulator imunitas juga penting untuk menghambat kerusakan jaringan pulmonal lebih lanjut akibat proses inflamasi yang berlebihan.¹¹



Indonesia dengan jumlah penduduk lebih dari 200 juta jiwa, memiliki lebih kurang 30.000 spesies tumbuhan dan 940 spesies di antaranya termasuk tumbuhan berkhasiat (180 spesies telah dimanfaatkan oleh industri jamu tradisional) merupakan potensi pasar obat herbal dan fitofarmaka. Kemandirian bangsa Indonesia yang kaya akan bahan obat tradisional mendorong masyarakat untuk memanfaatkan program *back to nature* sebagai pengobatan herbal alternatif.¹² Salah satu tanaman herbal yang dapat dimanfaatkan sebagai imunoterapi TB adalah teh hijau.

3. ISI

3.1 Teh Hijau, Tanaman Penuh Khasiat

Teh hijau (*Camellia sinensis*) merupakan perdu yang biasanya dipangkas bila dibudayakan untuk dipanen daunnya. Tanaman ini memiliki akar tunggang yang kuat, bunga kuning-putih berdiameter 2,54 cm, dan daun hijau dengan panjang sekitar 4,5 cm dan lebar 2,5 cm. Daun dengan umur yang berbeda menghasilkan kualitas the yang berbeda pula. Tanaman ini banyak dibudidayakan di Asia Tenggara sebagai bahan minuman dan baku pembuatan obat tradisional (*herbal medicine*).¹³

Sampai saat ini di dunia kurang lebih terdapat 1.500 jenis teh yang berasal dari 25 negara yang berbeda. Salah kelompok utama teh adalah teh hijau. Teh hijau dibuat melalui inaktivasi enzim polifenol oksidase di dalam daun teh segar yang dilakukan melalui pemanasan (udara panas) dan penguapan (uap air) tanpa proses fermentasi. Kedua metode itu berguna untuk mencegah terjadinya oksidasi enzimatis katekin.¹⁴

Teh hijau memiliki kandungan senyawa polifenol antara 15-30% dari total

beratnya. Teh hijau mengandung senyawa polifenol yang terdiri dari flavonol, flavandiol, flavanoida dan asam fenolat yang diperkirakan 30% dari berat kering daun teh. Senyawa polifenol yang terdapat dalam teh hijau adalah kelompok flavonol yang dikenal sebagai *catechins*. Senyawa polifenol (*polyphenolic-based compounds*) teh hijau terdiri dari *catechins* (30–42%) dan unsur-unsur lain. *Catechins* berdasarkan ikatan hidroksil dan gugus ester gallate mempunyai derivat dengan konsentrasi yang berbeda di dalam *green tea*, yaitu *epicatechin* (EC) 8,01%, *epigallocatechin* (EGC) 27,65%, *epicatechin gallate* (ECG) 12,48%, dan *epigallocatechin gallate* (EGCG) 51,86%.¹⁵

Potensi antioksidan dari *green tea-derived polyphenols* (GTPs) telah diteliti secara *in vitro* dan diketahui bahwa GTPs dapat menangkap radikal bebas dan menurunkan kadar zat kimia lain. Potensi antioksidan dari GTPs jauh lebih besar dibandingkan dengan antioksidan lainnya, yaitu 10 kali lebih besar dari vitamin C dan 100 kali lebih besar dari vitamin E dan *carotene*.¹⁴ Penelitian mengenai GTPs sudah banyak dilakukan pada kasus kanker. Senyawa ini mampu menghambat proses tumorigenik dengan beberapa proses, seperti antioksidatif, antiproliferatif, dan efek proapoptosis.¹⁶ EGCG juga diketahui memiliki efek yang signifikan terhadap penghambatan infeksi HIV dan *multidrug-resistant Staphylococcus aureus*.^{17,18}

3.2 Potensi Green Tea-Derived Polyphenols (GTPs) dari Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Inovasi Pengembangan Terapi Adjuvan pada Pasien Tuberkulosis

Green tea-derived polyphenols (GTPs) memiliki potensi sebagai terapi adjuvan



terhadap OAT karena memiliki efek metabolisme yang tidak dapat dilakukan oleh OAT *first line* saat ini. Efek metabolisme GTPs meliputi efek imunomodulator, antioksidan, dan penghambatan ekspresi gen *tryptophan-aspartate containing coat protein* (TACO).

Dari hasil beberapa penelitian, GTPs terbukti mampu meningkatkan respon imun seluler. Peningkatan tersebut dapat dilihat dari tingginya kadar IFN- γ dan peningkatan aktivitas fagosit sel makrofag.^{19,20} Sekresi IFN- γ yang tinggi terbukti akan memperbesar kemampuan mikobisidal dari makrofag. IFN- γ dan IL-12 merangsang diferensiasi sel Th0-CD4⁺ menjadi Th1-CD4⁺. IFN- γ juga akan meningkatkan produksi dan aktivitas sitolisis dari sel Tc-CD8⁺ maupun sel NK, inhibisi replikasi mikobakterium dan meningkatkan ekspresi reseptor IL-2 (yang merupakan *growth factor* untuk sel T).²¹

Selain itu, GTPs juga dapat menurunkan produksi IL-10 dan meningkatkan produksi IL-12 secara signifikan.²⁰ IL-10 tersebut bertanggung jawab pada penurunan aktivitas makrofag maupun penurunan produksi IL-12 dan IFN- γ oleh sel T. IL-12 adalah aktivator paling kuat untuk sel NK. Produksi IFN- γ oleh limfosit Th1 dan NK juga akan meningkat akibat efek induksi dari IL-12. Selama terjadi infeksi intraseluler, IL-12 akan merangsang aktivasi makrofag.²² Selain itu, IL-12 dan IFN- γ secara sinergis juga merangsang makrofag untuk melepaskan TNF- α . Ketiga sitokin tipe 1 tersebut, yaitu IL-12, IFN- γ , dan TNF- α berperan sangat penting dalam imunitas seluler terhadap infeksi intraseluler dari mikobakterium.²³

Peningkatan sel NK akan terjadi akibat rangsangan dari IFN- γ dan IL-12. Sel NK secara langsung dapat melisiskan patogen

atau monosit yang telah terinfeksi. Sel NK teraktivasi IL-2 juga dapat merangsang aktivitas mikobakterisidal dari makrofag yang terinfeksi mikobakterium. Sel ini sendiri juga memproduksi IFN- γ .²²

Dalam kasus tuberkulosis, TNF- α dalam kadar terlalu tinggi sangat berperan dalam respon imunopatologis dan menjadi faktor utama yang menyebabkan kerusakan jaringan pulmonal. GTPs terbukti dapat menekan efek toksisitas dari TNF- α sehingga kerusakan jaringan paru dapat dicegah.²⁴

Penghambatan histamin oleh GTPs diketahui juga dapat meningkatkan aktivitas Th1 dan menurunkan imunopatologi. Selain itu, penghambatan histamin tersebut juga akan menurunkan jumlah mikobakterium yang hidup secara signifikan.²⁵

Potensi lain yang dimiliki GTPs dalam terapi pasien tuberkulosis adalah potensi antioksidan yang lebih kuat dan efektif daripada *α -tocopherol* dan vitamin C. GTPs mampu menghalangi pembentukan ROS dengan menghambat beberapa enzim pembentuk ROS dan menghambat *phospholipase A2* dan *C*.²⁶ Antioksidan tersebut bekerja dengan cara melepaskan satu atom hidrogen/elektron pada anion superoksida maupun pada hidroksil, *alkoxyl* dan radikal *peroxyl* dengan demikian melindungi lipoprotein maupun DNA terhadap kerusakan.²⁷

Tambahan pula, GTPs terbukti memiliki efek yang sangat besar pada regulasi gen. EGCG, polifenol paling poten dari *green tea* mampu memodulasi sinyal transduksi dari beberapa faktor transkripsi, seperti Sp1, NF- κ B dan AP-1. Sp1 merupakan faktor transkripsi yang paling berperan dalam ekspresi gen TACO. Ikatan hidrogen dari polifenol terbukti

mampu mengganggu pengenalan DNA *sequence* yang bertanggung jawab terhadap ekspresi TACO.²⁸ Molekul ini terbentuk dari membran plasma saat makrofag memfagosit *M. tuberculosis*. Dengan mekanisme yang belum diketahui, *M. tuberculosis* mampu menahan molekul TACO tersebut untuk tetap berikatan dengan fagosom dan menghambat penghantarannya pada lisosom. Selain itu, molekul ini juga akan menghambat asidifikasi (pengasaman) di dalam makrofag dan menurunkan *signaling* dari TLR yang berfungsi untuk mengaktifkan respon imun seluler.²⁹ Belakangan diketahui bahwa penghambatan gen TACO oleh polifenol juga akan meningkatkan asidifikasi fagosom yang mengandung *M. tuberculosis* hidup. Kondisi ini akan mempermudah transfer maupun fusi fagosom tersebut dengan lisosom sehingga terjadi kematian *M. tuberculosis*. Efek EGCG pada makrofag terinfeksi *M. tuberculosis* hidup menunjukkan tidak ada *M. tuberculosis* yang tetap hidup pada *colony counts* setelah 12 jam infeksi.³⁰

3.3 Analisis Pemanfaatan Green Tea-Derived Polyphenols (GTPs) dari Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Inovasi Pengembangan Terapi pada Pasien Tuberkulosis

Selain fitofarmaka, toksisitas suatu zat menjadi salah satu hal yang diperhitungkan dalam pembuatan suatu obat menggunakan zat tersebut. Banyak dari zat-zat kimiawi yang memiliki potensi untuk digunakan sebagai modalitas terapi, namun tidak dapat diproduksi dan digunakan pada manusia karena memiliki toksisitasnya yang tinggi pada dosis efektifnya.³¹

Dengan mengkonsumsi kapsul polifenol ekstrak teh hijau 800 mg dan EGCG 800 mg per hari selama seminggu pada orang sehat, belum dijumpai efek samping.³⁰ Efek samping dari konsumsi GTPs yang telah diketahui saat ini adalah gangguan penyerapan zat besi *non-heme*. Namun hal ini dapat diatasi dengan dosis yang tepat dan pengaturan waktu konsumsi.³²

Ketersediaan bahan baku menjadi faktor utama yang berperan penting dalam produksi obat-obatan. Bahan baku yang tidak memadai akan menyebabkan produksi obat tidak dapat memenuhi kebutuhan pasien terhadap obat tersebut dan mengakibatkan harga obat menjadi sangat tinggi.³¹

Teh hijau merupakan sumber GTPs mudah didapatkan, bahkan kandungan GTPs teh di Indonesia 1,34 kali lebih tinggi dibandingkan dengan negara lainnya berkisar antara 7,02-11,6%.³³ Tanaman ini umumnya terdapat di daerah beriklim tropis, termasuk Indonesia dengan ketinggian antara 200-2.000 m di atas permukaan laut (dpl) dengan suhu 14-25°C.¹⁴ Selama ini Indonesia merupakan salah satu negara produsen utama teh dunia. Produksi teh di Indonesia jika dibandingkan dengan negara lain hanya menempati urutan kelima setelah India sebesar 665,3 ribu ton, Cina sebesar 665 ribu ton, Kenya sebesar 284,6 ribu ton dan Srilangka sebesar 280,6 ribu ton.^{33,34} Perkebunan teh di Indonesia tersebar secara merata. Salah satu adalah perkebunan teh di Kecamatan Cikalong Welan, Jawa Barat seluas 835 ha dengan tingkat produksi teh mencapai 1.306,8 t atau rata-rata tingkat produktivitas 1.000 kg/ha/tahun.³³ Selain itu, tanaman ini dijual dengan harga relatif murah.¹⁴



4. PENUTUP

Green tea-derived polyphenols (GTPs) dari teh hijau (*Camellia sinensis*) berpotensi untuk diaplikasikan sebagai terapi adjuvan pada pasien tuberkulosis karena memiliki mekanisme yang tidak dimiliki obat anti-tuberkulosis *first-line* berupa potensi imunomodulator, antioksidan kuat, dan penghambatan transkripsi gen TACO. Tambahan pula, teh hijau (*Camellia sinensis*) sebagai sumber GTPs terbukti aman karena tidak menimbulkan toksisitas dan efek samping, mudah didapat, dan harganya relatif murah. Namun, penelitian lebih lanjut mengenai jenis sediaan dan dosis optimal dari *green tea-derived polyphenols* sebagai terapi adjuvan pada pasien tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gerakan Terpadu Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. 2006. Tuberkulosis dan Permasalahannya. Dalam: Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. Edisi 2. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; h. 3-4.
2. Maitra A, Vinay K. 2007. Tuberkulosis Paru. Dalam: Huriawati H, editor. Buku Ajar Patologi Volume 2. Edisi 7. Jakarta: EGC; h. 544-551.
3. Amin Z, Asril B. 2006. Tuberkulosis Paru. Dalam: Aru WS, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiadi S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; h. 988-994.
4. Price SA, Mary PS. 2006. Tuberkulosis Paru. Dalam: Huriawati H, editor. Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-proses Penyakit Volume 2. Edisi 6. Jakarta: EGC; h. 852-860.
5. Tim Kelompok Kerja TB Paru. 2007. Diagnosis TB Paru. Dalam: Pedoman Nasional dan Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; h. 15-25.
6. Zumla A, Mario R, Richard H. 2013. Current concepts: Tuberculosis. *N Engl J Med*; 36(8): 745-755.
7. Ditjen PP & PL Depkes RI. 2012. Hasil Cakupan Penemuan Kasus Penyakit TB Paru Menurut Provinsi Tahun 2011. Dalam: Profil Data Kesehatan Indonesia Tahun 2011. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; h. 84-85.
8. Djojodibroto RD. 2009. Tuberkulosis Paru. Dalam: *Respirologi (Respiratory Medicine)*. Jakarta: EGC; h. 151-154.
9. Soepandi PZ. 2008. Diagnosis dan Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya TB-MDR. Jakarta: Departemen Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI-RS Persahabatan; h. 1-7.
10. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbagh Mi, Shalviri G. 2006. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharmacy Practice*; 4(3): 134-138.
11. Achkar JM, Casadevall A, Glatman-Freedman A. 2007. Immunological options for the treatment of tuberculosis: evaluation of novel therapeutic approaches [Abstract]. *Expert Rev Anti Infect Ther*; 5(3): 461-474.
12. Arief, N. 2012. Herbal pada Penyakit Metabolik. Dalam: Makalah Simposium Actual Comprehensive Database: Invention, Therapies, And Regulation on Herb Medicines. Tanggal 11 November 2012; h. 64-65.



13. Yang CS, Landau JM. 2010. Effects of tea consumption on nutrition and health. *Journal of Nutrition*; 130(10): 2409-2412.
14. Marudut PS. 2006. Optimalisasi Ekstraksi Polifenol Teh Hijau Berdasarkan Ukuran Butir, Nisbah Bahan Baku-Pelarut, dan Waktu. Bogor: Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor; h. 1-5.
15. Silalahi J. 2002. Senyawa polifenol sebagai komponen aktif yang berkhasiat dalam teh. *Maj Kedokt Indon*; 52(10): 361-364.
16. Fassina G, Vene R, Morini M, Minghelli S, Benelli R, Noonan DM, Albin A. 2004. Mechanisms of inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by epigallocatechin-3-gallate. *Clinical Cancer Research*; 10(14): 4865–4873.
17. Nance CL, Shearer WT. 2003. Is green tea good for HIV-1 infection? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 112(5): 851–853.
18. Stapleton PD, Shah S, Anderson JC, Hara Y, Hamilton-Miller JM, Taylor PW. 2004. Modulation of beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus* by catechins and gallates. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 23(5): 462–467.
19. Johan JB. 2007. The effect of green tea polyphenols to the IFN- γ production capacity by peripheral blood mononuclear cells as a result of a radiotherapy to the nasopharyngeal carcinoma patients. Semarang: Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; h.1-8.
20. Ratnaningsih T, Asmara W, Sismindari. 2004. Polyphenols extracted from the green tea (*Camelliasinensis*) augments the protective immune responses in mice challenged with *Salmonella typhimurium*. *Med J Indones*; 113(1): 1-7.
21. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. 2003. Cytokines. *Medical Immunology*; 10: 148-164.
22. Alamelu R. 2004. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res*; 120; 213-224.
23. Xing Z, Zganiacz A, Santosuosso M. 2010. Role of IL-12 in macrophage activation during intracellular infection: IL-12 and mycobacteria synergistically release TNF- α and nitric oxide from macrophages via IFN- γ induction. *Journal of Leukocyte Biology*. 68: 897- 902.
24. Zeeshan F, Saif H, Najmul I. 2012. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol suppresses bacilli-induced augmented expression of *Mycobacterium tuberculosis* 85B and proinflammatory TNF- α in human monocytes. *International Journal of Scientific and Research Publications*; 2(2): 1-6.
25. Carlos D, Fremond C, Samarina A, et.al. 2009. Histamine plays an essential regulatory role in lung inflammation and protective immunity in the acute phase of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infection and Immunity*: 5359–5368.
26. Bing T, Zongtao S, Zhenjian X, Yuejin H. 2007. Chemiluminescence analysis of the prooxidant and antioxidant effects of epigallocatechin-3-gallate. *Asia Pac J Clin Nutr*;16 (Suppl 1):153-157.
27. Hanaoka K, Sun D, Lawrence R, Kamitani Y, Fernandes G. 2004. The mechanism of the enhanced antioxidant effects against superoxide anion radicals of reduced water produced by electrolysis. *Biophys Chem*; 107(1): 71-82
28. Park AM, Dong Z. 2003. Signal transduction pathways: targets for green and black tea



- polyphenols. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*; 36: 66–77.
29. Tanigawa K, Suzuki K, Kimura H, et.al. 2009. Tryptophan aspartate-containing coat protein (CORO1A) suppresses Toll-like receptor signalling in *Mycobacterium leprae* infection. *Clin Exp. Immunol*; 156(3): 495-501.
30. Anand PK, Kaul D, Sharma M. 2006. Green tea polyphenol inhibits *Mycobacterium tuberculosis* survival within human macrophages. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*; 38: 600–9.
31. Elin Yulinah Sukandar. 2004. *Tren dan Paradigma Dunia Farmasi: Industri-Klinik-Teknologi Kesehatan* [internet]. [diakses 10 Nov 2013]. Diunduh dari: http://www.itb.ac.id/focus/focus_file/orasi-ilmiah-dies-45.pdf
32. Louise IM, Ron W, Catherine BP, Augustin S. 2005. Risks and safety of polyphenol consumption. *Am J Clin Nutr*; 81(suppl): 326S–9S.
33. Herawati H, Agus Nurawan. 2007. *Peningkatan Nilai Tambah Produk The Hijau Rakyat di Kecamatan Cikalong Wetan-Kabupaten Bandung*. Semarang: Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Jawa Tengah; h. 1-9.
34. Badan Pusat Statistik. 2006. *Statistik Teh Indonesia 2006*.

