



**Pengaruh Pemberian Seduhan Teh Hitam (*Camellia sinensis*)
Dosis Bertingkat terhadap Produksi NO Makrofag Mencit *Balb/C*
yang Diinokulasi *Salmonella typhimurium***

LAPORAN AKHIR KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :

AURELIA MARIA

G2A005032

FAKKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

2009

HALAMAN PENGESAHAN

LAPORAN AKHIR KARYA TULIS ILMIAH

Pengaruh Pemberian Seduhan Teh Hitam (*Camellia sinensis*) Dosis Bertingkat terhadap Produksi NO Makrofag Mencit *BALB/c* yang Diinokulasi *Salmonella typhimurium*

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Aurelia Maria

G2A005032

Telah diuji dan dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 25 Agustus 2009 dan telah diperbaiki sesuai saran-saran yang diberikan.

Tim Penguji

Penguji,

Pembimbing,

dr. Ratna Damma Purnawati, M. Kes
NIP. 131 916 037

dr. RB Bambang Witjahyo, M. Kes
NIP. 131 281 555

Ketua Penguji,

dr. Henny Kartikawati, M. Kes, Sp. THT
NIP. 132 233 169

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN.....	v
ABSTRAK.....	vi
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Teh Hitam.....	5
2.2. Sistem Imunitas Tubuh	
2.2.1. Macam Imunitas.....	7
2.2.2. Respon Imun Terhadap Bakteri Intraselular.....	9
2.3. <i>Nitric Oxide</i>	10
2.4. Demam Tifoid	
2.4.1. Epidemiologi.....	12
2.4.2. Patogenesis.....	13
2.4.3. <i>Salmonella typhi</i>	14
2.5. Kerangka Teori.....	16

	2.6.	Kerangka Konsep.....	17
	2.7.	Hipotesis Penelitian.....	17
BAB 3.		METODE PENELITIAN	
	3.1.	Ruang Lingkup Penelitian.....	18
	3.2.	Rancangan Penelitian.....	18
	3.3.	Populasi dan Sampel penelitian.....	18
	3.4.	Data yang dikumpulkan.....	19
	3.5.	Instrumen.....	20
	3.6.	Definisi Operasional.....	20
	3.7.	Cara Pengumpulan Data.....	21
	3.8.	Alur penelitian.....	23
	3.9.	Pengolahan dan analisis data.....	23
BAB 4.		HASIL PENELITIAN.....	25
BAB 5.		PEMBAHASAN.....	28
BAB 6.		KESIMPULAN dan SARAN.....	31

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Prosedur Isolasi Makrofag Mencit
- Lampiran 2 Prosedur Pemeriksaan Produksi NO
- Lampiran 3 Konversi Perhitungan Dosis Untuk Berbagai Jenis Hewan dan
Manusia
- Lampiran 4 Dosis Konversi Seduhan Teh Hitam
- Lampiran 5 Analisis Data

Pengaruh pemberian seduhan teh hitam (*Camellia sinensis*) dosis bertingkat terhadap produksi NO makrofag mencit *BALB/c* yang diinokulasi *Salmonella typhimurium*

Aurelia Maria*, RB Bambang Witjahyo**

ABSTRAK

Latar Belakang : Teh hitam (*Camellia sinensis*) merupakan minuman populer di dunia yang dapat meningkatkan respon imun selama infeksi bakteri intrasel. Teh hitam mengandung senyawa (katekin, teaflavin, thearubigin) yang dapat meningkatkan produksi NO makrofag.

Tujuan : Menilai pengaruh seduhan teh hitam (*Camellia sinensis*) terhadap produksi NO makrofag mencit *BALB/c* yang diinokulasi *Salmonella typhimurium*.

Metode : Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design* pada mencit *BALB/c* yang terdiri dari 20 ekor mencit jantan, dibagi menjadi 4 kelompok. K merupakan kelompok kontrol yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*, dan kelompok perlakuan (P1, P2, P3) yang diberi seduhan teh hitam (*Camellia sinensis*) dengan dosis bertingkat (12 mg; 24 mg; 48 mg) selama 14 hari yang diinokulasi *Salmonella typhimurium* pada hari ke-9 dengan dosis 10^3 . Pada hari ke-15 diambil makrofag intra peritoneal kemudian dihitung konsentrasi NO dengan metode modifikasi Griess.

Hasil : Dengan analisa statistik didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K-P1 ($p=0,016$), K-P2 ($p=0,004$), K-P3 ($p=0,016$). Sedangkan antara kelompok P1-P2 ($p=0,547$), P1-P3 ($p=0,793$), dan kelompok P2-P3 ($p=0,733$) tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

Kesimpulan : Terdapat penurunan produksi NO makrofag mencit *BALB/c* yang diinokulasi *Salmonella typhimurium* pada pemberian seduhan teh hitam (*Camellia sinensis*) dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata kunci : *Camellia sinensis*, produksi NO makrofag, *Salmonella typhimurium*

* Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

** Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

The effect of black tea (Camellia sinensis) steepings with gradual doses on macrophage derived nitric oxide production in BALB/c mice inoculated with Salmonella typhimurium

Aurelia Maria*, RB Bambang Witjahyo**

ABSTRACT

Backgrounds: Black tea is popular beverage in the world which can increase immune response of the intracellular bacteria infection. Black tea contains chemical constituents (catechin, theaflavin, thearubigin) that are able to increase the production of nitric oxide (NO) by macrophages.

Objective: To observe the effect of black tea (Camellia sinensis) steepings with gradual doses on macrophage derived nitric oxide production in BALB/c mice which were inoculated with Salmonella typhimurium.

Method: This was an experimental study using the post-test only control group design on BALB/c mice, consists of 20 male mice which were divided into 4 groups. K was the control group which only infected by S. typhimurium without treatment, and experiment groups (P1, P2, P3) were treated with black tea (Camellia sinensis) steepings with various doses (12mg; 24mg; 48mg) for 14 days then infected with 10^3 Salmonella typhimurium on the 9th day. On the 15th day, peritoneal macrophages were isolated to count the concentration of NO using modified Griess method.

Results: There were significant difference in NO concentration between K-P1 ($p=0,016$), K-P2 ($p=0,004$), and K-P3 ($p=0,016$). But there were no significant difference between P1-P2 ($p=0,547$), P1-P3 ($p=0,793$), and P2-P3 ($p=0,733$).

Conclusion: There are significant decreases in macrophage derived NO production in BALB/c mice inoculated with Salmonella typhimurium in administering the steepings of black tea compared with the control group.

Keywords: Camellia sinensis, NO production, Salmonella typhimurium

*Undergraduate Student, Medical Faculty of Diponegoro University

**Department of Histology, Medical Faculty of Diponegoro University

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Teh merupakan salah satu minuman yang terpopuler di dunia karena selain nikmat, teh juga sangat bermanfaat untuk kesehatan. Kombinasi antara kenikmatan dan kesehatan itulah yang menjadikan teh hitam memiliki daya saing kuat dibandingkan minuman kesegaran lainnya.¹ Teh hitam dibuat dari pucuk daun muda tanaman teh (*Camellia sinensis*) yang dibiarkan menjadi layu sebelum digulung, difermentasi (oksidasi enzimatis), kemudian dikeringkan. Dalam proses produksi teh hitam, proses oksimatis (oksidasi enzimatis) berlangsung penuh, yang menyebabkan daun-daun teh berubah menjadi hitam dan memberi rasa khas.² Teh hitam (*Camellia sinensis*) mengandung rata-rata 3% kafein, derivat-derivat ksantin lainnya, yaitu theofilin dan theobromin, antara 7-15% tannin, polifenol, flavonoida (katekin, flavonol, dll), 0,5-1% zat-zat aroma (minyak terbang, antara lain *geraniol*).³ Katekin merupakan pemburu ROS (reactive oxygen species) yang efektif dan berfungsi sebagai antioksidan melalui efeknya pada faktor transkripsi dan aktifitas enzim.⁴ Teh hitam juga mengandung theaflavin dan thearubigin yang merupakan hasil oksidasi katekin akibat proses oksimatis pada pengolahan teh hitam.² Theaflavin memiliki potensi dalam memproduksi NO dan vasorelaksasi yang lebih tinggi dari EGCG yang terkandung dalam katekin.⁵ Selain itu theaflavin juga merupakan antioksidan

alami yang sangat potensial. Thearubigin merupakan stimulator vasodilatasi dan produksi NO yang sangat efisien.^{3,6}

Salmonella typhi dapat menyebabkan penyakit infeksi akut usus halus yaitu demam tifoid.⁷ Di Indonesia demam tifoid merupakan penyakit endemik dengan angka kejadian masih tinggi serta merupakan masalah kesehatan masyarakat yang berkaitan dengan kesehatan lingkungan dan sanitasi yang buruk.⁸ *Salmonella typhi* memiliki antigen O, antigen H, antigen simpai (K) yang disebut Vi, dan lipopolisakarida (LPS) yang disebut endotoksin yang membentuk bagian luar dinding sel *S. Typhi*, *S. Paratyphi C*, dan *Salmonella Dublinare*.⁹ LPS ini juga dapat menstimulasi respon imun pada inang yaitu dengan mengaktifasi makrofag.¹⁰ *Salmonella* dapat hidup dalam makrofag dan menemukan tempat untuk bersembunyi sehingga akan tidak terjangkau oleh antibodi dalam sirkulasi. Dalam melawan bakteri intraseluler ini ada dua jenis reaksi yang terjadi, yaitu :

1. Pembunuhan *Salmonella* yang difagositosis oleh makrofag teraktivasi.

Aktivasi makrofag terjadi melalui sitokin, khususnya IFN- γ , yang diproduksi oleh sel T.

2. Lisis sel yang terinfeksi oleh sel T CD8⁺.

Sel Th1 memproduksi IFN- γ yang mengaktifkan makrofag untuk memproduksi Reactive Oxygen Intermediate (ROI) sehingga meningkatkan kemampuan presentasi antigen dan proses pembunuhan terhadap *Salmonella*.¹¹

Kemampuan *Salmonella* untuk hidup dalam makrofag ini menyebabkan dibutuhkannya imunomodulator yang dapat meningkatkan kemampuan makrofag sehingga makrofag akan mensekresi NO sebagai sel efektor untuk membunuh

bakteri tersebut. Salah satu alternatif pengobatan yang dapat berfungsi sebagai imunomodulator adalah teh hitam.¹⁰

1. 2. Rumusan masalah

Apakah pemberian seduhan teh hitam (*Camellia sinensis*) dengan dosis bertingkat dapat mempengaruhi produksi NO makrofag mencit *BALB/c* yang diinokulasi *Salmonella typhimurium*?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai pengaruh pemberian seduhan teh hitam (*Camellia sinensis*) dengan dosis bertingkat terhadap produksi NO makrofag mencit *BALB/c* yang diinokulasi *Salmonella typhimurium*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membandingkan produksi NO makrofag mencit *BALB/c* yang diinokulasi *Salmonella typhimurium* antara kelompok yang diberi seduhan teh hitam (*Camellia sinensis*) dengan kelompok kontrol.
2. Membandingkan produksi NO makrofag mencit *BALB/c* yang diinokulasi *Salmonella typhimurium* dan diberi seduhan teh hitam (*Camellia sinensis*) antara masing-masing kelompok dosis.

1.4. Manfaat penelitian

1. Menambah informasi kepada masyarakat mengenai pengaruh teh hitam terhadap sistem imun.
2. Dapat menjadi bahan informasi untuk penelitian lebih lanjut tentang teh hitam (*Camellia sinensis*).

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Teh hitam

Tanaman teh (*Camellia sinensis*) berasal dari kawasan India bagian Utara dan Cina Selatan. Ada dua kelompok varietas teh yang terkenal, yaitu varietas *Assamica* yang berasal dari Assam dan varietas *Sinensis* yang berasal dari Cina.¹² Varietas *Assamica* daunnya agak besar dengan ujung yang runcing, sedangkan varietas *Sinensis* daunnya lebih kecil dan ujungnya agak tumpul. Tanaman teh yang tumbuh di Indonesia sebagian besar merupakan varietas *Assamica*, sedangkan varietas *Sinensis* biasa tumbuh di Jepang dan Cina.¹³ Pohonnya kecil, karena seringnya pemangkasan maka tampak seperti perdu. Batang tegak, berkayu, bercabang-cabang, ujung ranting dan daun muda berambut halus. Daun tunggal, bertangkai pendek, letak berseling, helai daun kaku seperti kulit tipis, bentuknya elips memanjang, ujung dan pangkal runcing, tepi bergerigi halus, pertulangan menyirip, panjang 6-18 cm, lebar 2-6 cm, warnanya hijau, permukaan mengilap.¹² Tanaman teh dapat tumbuh di daerah tropis dan subtropis dengan curah hujan tidak kurang dari 1.500 mm. Tanaman teh memerlukan kelembaban tinggi dengan temperatur udara 13-29,5⁰C sehingga tanaman ini tumbuh baik di dataran tinggi dan pegunungan yang berhawa sejuk.¹⁴

Diantara berbagai jenis teh di dunia yang secara garis besar terdiri dari teh hitam, teh hijau dan teh Oolong (teh semi fermentasi), ternyata teh hitam merupakan jenis teh yang paling banyak diminum oleh bangsa-bangsa di dunia.

Dari jumlah konsumsi teh dunia pada tahun 2007 sebesar 3,4 juta ton, ternyata konsumsi teh hitamnya mencapai 69% dari total konsumsi teh dunia. Kondisi ini terkait dengan rasa dan aroma dari teh hitam yang lebih menarik yang terbentuk selama proses oksidasi enzimatis pada proses pengolahan teh hitam. Selain itu teh hitam juga digemari karena memiliki berbagai manfaat bagi kesehatan, antara lain menurunkan risiko penyakit jantung koroner, mencegah dan mengontrol pertumbuhan kanker, mencegah karies gigi, peningkatan massa tulang (BMD), serta efek antidiabetes.^{1,15,16}

Pada teh hitam selain mengandung katekin sebagaimana terkandung pada teh hijau, juga mengandung theaflavin dan thearubigin sebagai hasil dari proses oksidasi enzimatis.¹ Katekin merupakan pemburu ROS (reactive oxygen species) yang efektif dan berfungsi sebagai antioksidan melalui efeknya pada faktor transkripsi dan aktifitas enzim.⁴ Dalam penelitian sebelumnya, polifenol dapat meningkatkan sistem pertahanan tubuh yaitu membantu proses fagositosis, yang kemudian meningkatkan kadar NO dan ROI.¹⁷ Theaflavin telah banyak dipelajari oleh sejumlah peneliti. Theaflavin yang terkandung dalam teh hitam memiliki potensi dalam memproduksi NO dan vasorelaksasi yang lebih tinggi dari EGCG yang terkandung dalam katekin.⁵ Dalam *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases* dinyatakan bahwa theaflavin memiliki efek antibakteri, antikanker, antioksidan, antiviral, fungisida, penghambat lipooksigenase, dan mitogen.¹⁸ Thearubigin yang juga terkandung dalam teh hitam juga merupakan stimulator vasodilatasi dan produksi NO yang sangat efisien.³ Selain katekin, theaflavin, dan thearubigin, teh hitam juga mengandung kafein yang bersifat

sebagai stimulan saraf, otot, dan ginjal. Efek kafein terhadap kesehatan masih menjadi kontroversi. Beberapa penulis menyatakan bahwa konsumsi kafein berlebih berkaitan dengan terjadinya hipertensi, dehidrasi, gelisah, insomnia, dan cacat lahir. Penulis lainnya menyatakan efek positif kafein teh, antara lain merangsang peningkatan aktivitas mental, menajamkan panca indra serta daya pikir menjadi lebih jernih dan meningkat pada konsumsi 60-400 mg kafein per hari.^{4,15}

2.2. Sistem imunitas tubuh

Imunitas didefinisikan sebagai resistensi atau pertahanan terhadap penyakit, khususnya penyakit infeksi. Sel, jaringan, dan molekul yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi disebut sistem imun, dan respons terkoordinasi dari sel dan molekul disebut respon imun.¹⁹ Imunitas terdiri atas imunitas non spesifik dan imunitas spesifik.

2.2.1. Macam imunitas

Tubuh memiliki dua macam mekanisme pertahanan yang mungkin terjadi bila terpapar pada zat yang dianggap asing, yaitu :

1. Imunitas Non Spesifik

Imunitas non spesifik merupakan lini pertama pertahanan tubuh melawan infeksi. Oleh karena komponennya telah ada pada tubuh kita sejak lahir dan telah aktif, imunitas ini dapat berfungsi secara langsung terhadap masuknya mikroorganisme. Kemampuan imunitas non spesifik

membunuh mikroorganisme tidak spesifik pada mikroorganisme tertentu. Sebagai contoh, netrofil dapat memakan dan menghancurkan berbagai jenis bakteri.^{20,21,22} Imunitas non spesifik selain berfungsi sebagai respon awal pertahanan tubuh terhadap infeksi, imunitas ini juga menstimulasi respon imun spesifik dan dapat mempengaruhi sifat respons spesifik untuk membuatnya lebih efektif melawan berbagai jenis mikroba.²⁰

Imunitas non spesifik terdiri atas :

- A. Pertahanan fisik/mekanik : kulit, selaput lendir, silia, batuk, bersin.
- B. Pertahanan biokimia : lisozim, sekresi sebaseus, asam lambung, laktoferin, asam neuraminik.
- C. Pertahanan humoral : komplemen, interferon, CRP.
- D. Pertahanan seluler : sel mononuklear (monosit dan makrofag), sel polimorfonuklear (netrofil), Natural Killer Cell, sel mast, dan basofil.²²

2. Imunitas Spesifik

Berbeda dengan sistem imun non spesifik, sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing bagi dirinya. Benda asing yang pertama kali muncul dalam badan segera dikenal oleh sistem imun spesifik sehingga terjadi sensitisasi sel-sel sistem imun tersebut. Benda asing yang sama, bila terpajan ulang akan dikenal

lebih cepat, kemudian dihancurkan. Komponen-komponen imunitas spesifik :

1. Imunitas spesifik humoral, yang berperan adalah limfosit B atau sel B.
2. Imunitas spesifik seluler, yang berperan adalah limfosit T atau sel T.²²

2.2.2. Respon imun terhadap bakteri intraselular

Ciri bakteri intraselular adalah kemampuannya untuk hidup bahkan berkembangbiak dalam fagosit. Mikroba tersebut dapat menemukan tempat untuk bersembunyi dimana mereka tidak dapat ditemukan oleh antibodi sirkulasi, sehingga untuk eliminasinya memerlukan mekanisme imun selular.²⁰ Antigen yang telah diproses oleh makrofag akan dipresentasikan pada sel T yang kemudian akan mengaktifkan kembali makrofag melalui *macrofag-activating factors* yang diproduksi oleh sel T tersebut. Pada umumnya dapat dikatakan bahwa sel Th1 lebih berperan untuk infeksi bakteri intra sel sedangkan sel Th2 untuk bakteri ekstra sel.²³

Efektor imunitas non spesifik utama terhadap bakteri intraselular dalam hal ini *Salmonella typhimurium* adalah fagosit dan sel NK. Mikroba yang masuk ke dalam tubuh akan memacu sel-sel fagosit untuk menelan dan menghancurkannya, namun mikroba dapat resisten terhadap efek degradasi fagosit. Teraktivasinya makrofag ini dilakukan oleh komponen-komponen mikroba, antara lain LPS (lipopolisakarida) bakteri gram negatif dan oleh sitokin-sitokin tertentu misalnya IFN- γ dari limfosit T dan TNF- α dari makrofag. Di sisi lain, aktivasi makrofag dihambat oleh komponen-komponen mikroba seperti

glikolipid fenol dari *M. Lepra* dan sitokin-sitokin (IL-4, IL-10, dan TGF- β). Bakteri yang terdapat dalam makrofag akan mengaktifkan sel NK secara langsung atau melalui aktivasi makrofag yang memproduksi IL-12, sitokin poten yang mengaktifkan sel NK. Sel NK memproduksi IFN- γ yang kembali mengaktifkan makrofag dan meningkatkan daya membunuh bakteri yang dimakan.^{9,22}

Proteksi utama respon imun spesifik terhadap bakteri intraseluler berupa imunitas seluler yang terdiri atas 2 tipe reaksi, yaitu aktivasi makrofag oleh sel CD4⁺ Th1 yang memproduksi IFN- γ yang memacu pembunuhan mikroba dan lisis sel terinfeksi oleh CD8⁺. CD4⁺ berdiferensiasi menjadi efektor sel Th1 oleh IL-12 yang diproduksi oleh makrofag dan sel dendritik. Sel T mengekspresikan ligan CD40⁺ dan IFN- γ yang akan mengaktifkan makrofag untuk memproduksi beberapa substansi antibakteri, yaitu reactive oxygen species (ROS), nitric oxide (NO), dan enzim lisosom.²⁰

2.3. Nitric oxide (NO)

Nitric oxide atau nitrogen monooksida (NO) adalah salah satu metabolit aktif biologis dan terkecil yang diproduksi oleh sitotoksik makrofag. NO berperan dalam menghambat agregasi platelet dan adesi sel, vasodilatasi, agen antimikrobal, dan autotoxicity. Oleh karena ukuran massa molekulnya yang kecil dan bersifat lipofilik, NO dapat bergerak bebas melintasi membran plasma dan dinding sel prokariotik. Sifat tersebut menjadikan NO sebagai molekul efektor sitotoksik yang ideal.¹⁰

NO merupakan radikal bebas dalam bentuk gas yang sangat reaktif dan mudah larut. NO dihasilkan secara endogen dari *L-arginin* oleh enzim Nitrogen Oksida Sintase (NOS).²⁴ Hasil lain dari reaksi ini adalah sitrulin. Oksigen dari NADPH adalah kofaktor yang berperan penting dalam reaksi ini. Ada 3 isoform dari NOS yang penamaannya berdasar pada aktivitasnya di jaringan tempatnya ditemukan pertama kali. Isoform dari NOS adalah neural NOS (nNOS), endothelial NOS (eNOS), dan inducible NOS (iNOS). Kadang-kadang penamaannya berdasarkan nomor, nNOS disebut NOS1, iNOS disebut NOS2, dan eNOS disebut NOS3. Ketiga isoform ini dapat ditemukan pada berbagai jaringan dan tipe sel.

Kedua enzim ini, nNOS dan eNOS, terdapat dalam sel mamalia dan mensintesis NO sebagai respon terhadap peningkatan kadar kalsium intrasel. Peningkatan kalsium seluler akan meningkatkan pengikatan kalmodulin dengan eNOS dan nNOS sehingga menyebabkan peningkatan produksi NO oleh enzim-enzim tersebut. Namun, pada beberapa kasus, dapat terjadi peningkatan produksi NO tanpa tergantung kadar kalsium. Sebaliknya, iNOS dapat terikat erat dengan kalmodulin meskipun pada konsentrasi kalsium yang sangat rendah. Sebagai konsekuensinya, aktivitas iNOS tidak dapat merespon perubahan kadar kalsium. Dengan demikian produksi NO oleh iNOS dapat bertahan lebih lama dibanding pembentukan oleh isoform lain dan dengan konsentrasi yang lebih tinggi.²⁵

Pada imunitas seluler yang diperankan oleh fagosit dan limfosit, NO menyumbangkan kemampuannya sebagai zat sitotoksik dalam proses fagositosis.^{20,26} Dalam fagolisosom, NO dapat bergabung dengan hidrogen

peroksida atau superoksida yang dihasilkan oleh fagositik oksidase untuk memproduksi radikal peroksinitrit yang sangat reaktif yang dapat membunuh mikroba.²⁰

NO yang dihasilkan dapat berdifusi keluar menuju sel yang berdekatan dimana ia bereaksi dengan makromolekul berinti FeS dan menghambat ribonukleotida reduktase yang penting untuk sintesis DNA.²⁶ Akibatnya sintesis DNA terhambat dan proliferasi sel terhenti. Dengan mekanisme ini makrofag mampu menghambat pertumbuhan sel tumor maupun bakteri intraseluler.

Meskipun NO dipandang menguntungkan dalam penghancuran mikroba, namun apabila produksinya sangat berlebih dapat merugikan jaringan normal penjamu. Hal ini disebabkan oleh produk mikrobisidal dari NO yang tidak dapat membedakan antara jaringan penjamu atau partikel asing. Sebagai akibatnya, apabila produk tersebut keluar ekstraseluler dapat menimbulkan kerusakan jaringan.²⁰

2.4. Demam tifoid

2.4.1. Epidemiologi

Demam tifoid adalah penyakit infeksi akut usus halus yang disebabkan oleh *Salmonella enterica* serotip *typhi*. Sinonim demam tifoid adalah *enteric fever*, *typhus abdominalis*, *typhoid fever*.⁷ Penyakit ini tersebar luas di seluruh dunia dan diperkirakan 16 juta kasus terjadi per tahun dengan 600.000 kematian di negara-negara berkembang.²⁷ Di Indonesia demam tifoid merupakan penyakit endemik dengan angka kejadian masih tinggi serta merupakan masalah kesehatan

masyarakat yang berkaitan dengan kesehatan lingkungan dan sanitasi yang buruk.⁸ Di daerah endemik, insiden di perkotaan lebih tinggi daripada di pedesaan dan lebih sering menyerang anak-anak dan remaja. Di negara maju penyakit ini bukan lagi menjadi masalah yang serius seperti di negara berkembang karena status ekonomi dan sanitasi lingkungannya yang sudah baik. Data yang akurat mengenai insiden penyakit ini sulit didapat karena hampir 90% pasien berobat ke tempat dimana fasilitas kultur darah positif yang dibutuhkan untuk diagnosis tidak tersedia.^{27,28,29}

2.4.2. Patogenesis

Salmonella typhi masuk melalui makanan dan air yang tercemar. Sebagian kuman dimusnahkan oleh asam lambung dan sebagian lagi masuk ke usus halus dan mencapai jaringan limfoid plak Peyeri di ileum terminalis yang hipertrofi. Bila terjadi komplikasi perdarahan dan perforasi intestinal, kuman menembus lamina propia, masuk ke aliran limfe mencapai kelenjar limfe mesenterial, kemudian masuk ke aliran darah melalui duktus torasikus. *S. typhi* lain dapat mencapai hati melalui sirkulasi portal dari usus. *S. typhi* bersarang di plak Peyeri, limpa, hati, dan bagian-bagian lain dalam sistem retikuloendotelial. Endotoksin *S. typhi* berperan dalam proses inflamasi lokal pada jaringan tempat kuman tersebut berkembang biak. *S. typhi* dan endotoksinya merangsang sintesis dan pelepasan zat pirogen dan leukosit pada jaringan yang meradang, sehingga terjadi demam.³⁰

2.4.3. *Salmonella typhi*

Salmonella typhi merupakan kuman bentuk batang gram negatif, tidak memfermentasi laktosa, memfermentasi glukosa, memproduksi H₂S, memiliki flagel, tidak berspora, mereduksi nitrat menjadi nitrit, dan dapat bergerak aktif dengan flagel peritrika. Ukuran bervariasi sekitar 1-3,5 µm x 0,5-0,8 µm. Bakteri tumbuh pada suasana aerob dan anaerob fakultatif pada suhu 15-41⁰C (suhu optimum 37,5⁰C) dengan pH pertumbuhan 6-8.

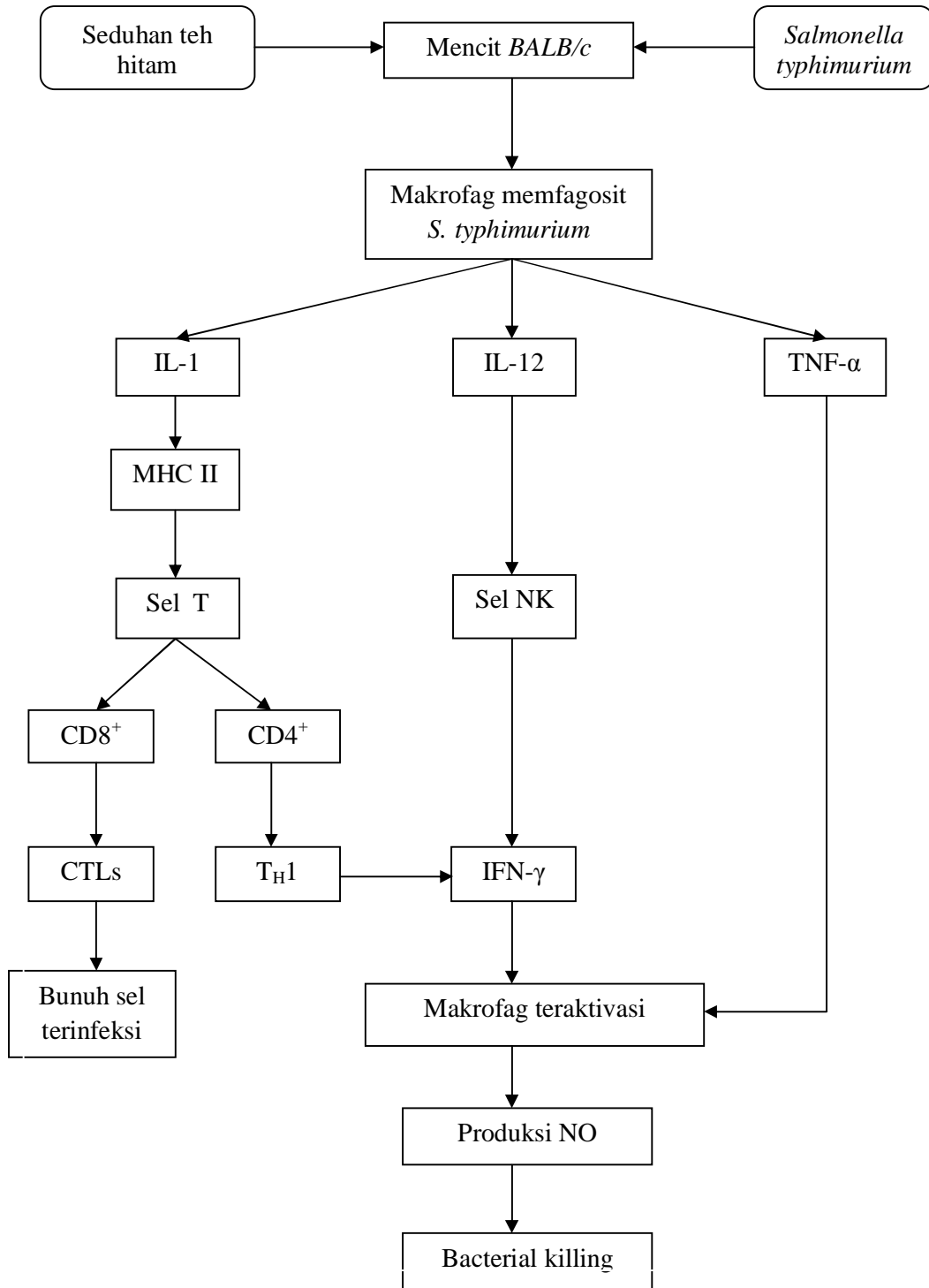
Seperti pada bakteri-bakteri *Enterobacteriaceae* lainnya, *Salmonella typhi* mempunyai antigen somatik-O (oligosakarida), antigen flagella-H (protein), antigen simpai-K yang disebut antigen Vi (virulen) : antigen ini berkaitan dengan sifat invasif yang dimilikinya, dan kompleks makromolekul lipopolisakarida yang disebut endotoksin yang membentuk bagian luar dinding sel.^{7,21,28} LPS ini juga dapat menstimulasi respon imun pada inang yaitu dengan mengaktifasi makrofag.⁹

Faktor-faktor patogenitas *Salmonella* antara lain :

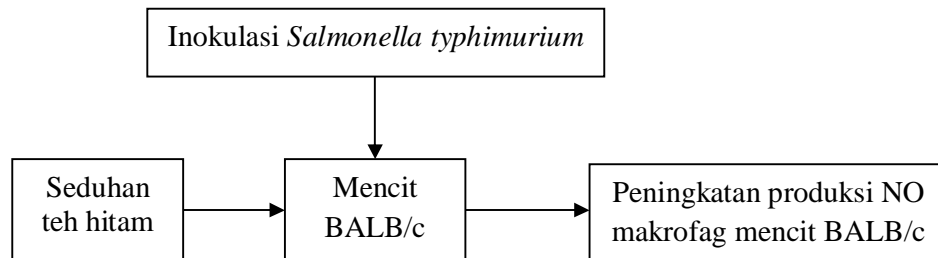
1. Daya invasi : *S. typhi* di usus halus dapat penetrasi ke dalam epitel, subepitel, sampai di lamina propia. Pada saat bakteri mendekati lapisan epitel, *brush border* berdegenerasi dan kemudian bakteri masuk ke dalam sel. Setelah penetrasi, organisme difagosit oleh makrofag, berkembang biak dan dibawa oleh makrofag ke organ tubuh lain.
2. Antigen permukaan : Kemampuan bakteri untuk hidup intraseluler mungkin disebabkan oleh adanya antigen permukaan (antigen Vi).
3. Endotoksin : Pada binatang percobaan endotoksin *Salmonella* menyebabkan efek yang bervariasi antara lain demam dan syok.

4. Enterotoksin : *S. typhimurium* menghasilkan enterotoksin yang termolabil.³¹

2.5.1. Kerangka Teori



2.6. Kerangka konsep



2.7. Hipotesis Penelitian

Seduhan teh hitam dapat meningkatkan produksi NO makrofag mencit BALB/c yang diinokulasi *Salmonella typhimurium*.