

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Fungsi Makrofag

2.1.1. Fungsi makrofag sebagai bagian dari respon imun

Respon imun adalah respon yang ditimbulkan oleh sel-sel dan molekul yang menyusun sistem imunitas setelah berhadapan dengan substansi asing¹. Respon imun bertanggung jawab mempertahankan kesehatan tubuh, yaitu mempertahankan tubuh terhadap serangan sel patogen maupun sel kanker.²

Respon sistem imun tubuh kita pasca rangsangan substansi asing (antigen) adalah munculnya sel fungsional yang akan menyajikan antigen tersebut kepada limfosit untuk dieliminasi. Setelah itu muncul respon imun nonspesifik dan/ atau respon imun spesifik, tergantung kondisi “survival” antigen tersebut. Apabila dengan respon imun non-spesifik sudah bisa dieliminasi dari dalam tubuh, maka respon imun spesifik tidak akan terinduksi.³ Apabila antigen masih bisa bertahan hidup, maka respon imun spesifik akan terinduksi dan akan melakukan proses pemusnahan antigen tersebut.

Respon imun seluler bertujuan untuk mengeliminasi mikroorganisme intrasel dan terutama dilakukan oleh limfosit T yang teraktifasi.^{1,3} Aktifasi limfosit membutuhkan paparan antigen dan stimulus dari sinyal-sinyal yang berasal dari mikroorganisme atau berasal dari respon imun alamiah terhadap mikroorganisme tersebut.¹ Terdapat 3 kelas limfosit, yaitu limfosit T dengan 2 subkelas, limfosit

Helper dan T sitolitik (CTL), kelas kedua adalah limfosit B, dan kelas ketiga adalah sel NK.¹

Secara ringkas ke-empat macam limfosit tersebut adalah sebagai berikut. Limfosit *Helper* bekerja dengan mengenali antigen mikroorganisme intrasel yang disajikan oleh sel penyaji antigen (APC), kemudian akan mensekresi sitokin-sitokin, yang mana sitokin tersebut akan mempengaruhi/ menstimulasi respon yang berbeda-beda.¹ Limfosit *Helper*, akan mengaktifkan makrofag melalui sinyal dari interaksi CD40L-CD40 dan sinyal dari sitokin IFN- γ . Respon yang muncul adalah meningkatnya beberapa molekul yang diproduksi oleh makrofag. Molekul tersebut antara lain *reactive oxygen intermediates*, *nitric oxide*, *lysosomal enzymes*, sitokin TNF, IL-1, IL-12. Makrofag yang teraktifasi merupakan sel efektor dalam imunitas seluler dan berfungsi mengeliminasi mikroba terfagosit.⁴

Makrofag yang teraktifasi akibat stimulus IFN- γ akan membunuh mikroorganisme yang terfagosit, dengan cara memproduksi *reactive oxygen intermediates*, *nitric oxide*. Makrofag juga akan menstimulus inflamasi akut lokal melalui sekresi sitokin TNF, IL-1, *chemokines*, mediator-mediator kimia, dan *leukotrien*. Selain itu makrofag dan netrofil secara bersama-sama membersihkan jaringan yang rusak akibat infeksi dan menyiapkan proses pemulihan jaringan melalui sekresi faktor-faktor pertumbuhan.⁴

Nitric oxide merupakan molekul yang memiliki banyak aktifitas, salah satu aktifitasnya yang terkait dengan makrofag adalah merupakan agen mikrobisidal kuat terhadap mikroorganisme intrasel. *Nitric oxide* disintesis melalui mekanisme kerja

enzim *nitrit oxide synthase* yang diaktifkan oleh berbagai macam stimulus mikroorganisme maupun sitokin. Sitokin tersebut adalah interferon-gamma (IFN- γ). IFN- γ menstimulasi sintesis *reactive oxygen intermediates*, *nitrit oxide* makrofag dengan cara mengaktifkan transkripsi gen yang mengkodekan enzim *phagocyte oxidase* dan *nitrit oxide synthase*.⁵

2.1.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi makrofag

Fungsi makrofag muncul apabila makrofag mengalami aktivasi. Aktivasi makrofag oleh berbagai sinyal aktivasi dipengaruhi oleh faktor eksternal dan internal. Yang termasuk faktor eksternal adalah makanan, pola makan. Faktor internal meliputi persarafan parasimpatis saraf vagus, flora normal lumen usus, hormon leptin, usia, status gizi, aktifitas.⁶⁻¹² (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12)

Faktor makanan tersebut berupa asam askorbat, vitamin A, vitamin B12, vitamin D, vitamin E, seng, selenium, tembaga, polisakarida ginseng, asam lemak omega 3, asam amino arginin, polifenol, flavonoid, fitoestrogen, probiotik, dan *Echinacea* sp.^{2,14-23} (2, 14-23)

Vitamin A dalam bentuk asam retinoat (*all-trans* retinoic acid) merupakan regulator transkripsional ekspresi gen yang mengkode sitokin stimulator terhadap makrofag yaitu IFN- γ dan IL-4.¹⁵ Penelitian tentang defisiensi vitamin B12 membuktikan bahwa fungsi fagositosis makrofag menjadi berkurang.¹⁴ Vitamin C berperan dalam fungsi makrofag karena kemampuannya sebagai antioksidan yang melindungi makrofag dr proses auto-oksidasi.^{2,14} Vitamin D mensupresi produksi

sitokin pro-inflamasi TNF- α .¹⁶ Vitamin E menyebabkan peningkatan aktivitas fagositosis makrofag.¹⁴ Asam lemak omega-3 menyebabkan perubahan komposisi lemak pada membran sel makrofag dan produksi sitokin TNF- α , IL-1 dan PGE.¹⁹ Asam amino arginin digunakan sebagai substrat untuk sintesis oksida nitrit.²

Seng terbukti mempengaruhi fungsi makrofag meliputi fagositosis, pembunuhan intraseluler (*intracellular killing*) dan produksi sitokin-sitokinnnya.¹⁷ Selenium berperan terhadap fungsi makrofag dengan cara mencegah outooksidasi membran sel makrofag.² Tembaga terbukti meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag.¹⁴

Produk-produk kesehatan alami (*natural health products*) yang terbukti mampu memodulasi fungsi imun adalah probiotik, *Echinacea*, ginseng (polisakarida).¹⁸ *Echinacea* dan polisakarida dalam ginseng memiliki sifat imunomodulator spektrum luas yang dapat memodulasi makrofag melalui peningkatan produksi IFN- γ .^{18, 23}

Beberapa substansi fungsional terbukti dapat memodulasi fungsi makrofag. Flavonoid dalam cocoa men-*downregulate* fungsi makrofag yaitu menurunkan sekresi TNF- α .²⁰ Fitoestrogen dalam soya, melalui reseptor estrogen ER α meningkatkan produksi sitokin IFN- γ sehingga mengaktifkan makrofag.²¹ Probiotik *Bifidobacterium* strain tertentu terbukti meningkatkan sekresi IFN- γ splenosit.²²

Suatu penelitian menunjukkan bahwa pola makan sehat dan seimbang akan meningkatkan fungsi makrofag, karena adanya keseimbangan asupan asam lemak dan

glukosa sebagai sumber energi bagi makrofag yang aktifitas fagositiknya membutuhkan banyak energi.¹³

Sistem saraf otonom parasimpatis, melalui jalur neuroimunologis yang melibatkan serabut eferen saraf vagus dan reseptor kolesistokinin secara bersama-sama menghambat sekresi IFN- γ .⁶

Flora normal yang hidup komensal pada *host* terbukti dapat mempengaruhi sel T regulator dalam memproduksi IFN- γ yang akan mengaktifkan makrofag.⁷

Suatu penelitian membuktikan bahwa defisiensi hormon leptin menyebabkan perubahan fenotip makrofag sehingga dapat mengganggu fungsi fagositiknya.⁸

Proses penuaan (*aging*) memicu terjadinya penurunan fungsi makrofag melalui perubahan produksi sitokin yang diproduksi sel Th1, yang salah satunya adalah IFN- γ sehingga mempengaruhi aktivasi makrofag.^{9,10}

Suatu penelitian tentang status gizi buruk akibat kekurangan zat gizi makro dan mikro membuktikan berakibat pada gangguan fungsi makrofag yaitu penurunan aktifitas fagositosis.¹¹

Aktifitas fisik meningkatkan produksi IFN- γ sehingga akan mengaktifkan makrofag.^{12, 32}

2.2. Teh Rosela

2.2.1. Deskripsi tanaman

Tanaman rosela memiliki nama latin *Hibiscus sabdariffa*, dari famili Malvaceae. Tanaman ini kaya akan antioksidan antosianin. Kelopak keringnya kaya

akan flavonoid gossypetin, hiscetine dan sabdaretine. Tanaman ini tumbuh dari biji/ benih dengan ketinggian sampai 1 (satu) meter.²⁵

Untuk dimanfaatkan sebagai minuman, kelopak bunga harus dikeringkan dahulu, selama 1 – 2 hari. Kelopak yang telah kering sebanyak 3 kelopak diseduh dengan air mendidih hingga muncul warna kemerahan.²⁵



Gambar 1. Kelopak rosella segar.



Gambar 2. Kelopak rosella kering.

Dalam 100 gram bunga Rosella kering, terdapat kandungan : Kalori 49 kalori, 84,5% H₂O, 1.9 gram protein, 12,3% karbohidrat, 3 gram betakaroten, 1,2 gram serat.²⁵

2.2.2. Pengaruh Teh Rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) terhadap kesehatan

Penelitian oleh Lans, teh rosela sering dimanfaatkan sebagai minuman kesehatan, yang memberikan manfaat berupa perbaikan fungsi hepar dan darah.²⁴ Manfaat lain dari mengkonsumsi teh rosela adalah mampu meningkatkan daya tahan tubuh (imunitas), mencegah penyakit jantung koroner, menstabilkan tekanan darah, menormalkan beberapa parameter kimia klinik (gula darah, asam urat, profil lipid), frekuensi diare, mengontrol berat badan (mencegah dan menurunkan obesitas), kadar hemoglobin, fungsi kognisi.²⁵⁻²⁹

Penelitian yang dilakukan oleh Umamaheswari dan Govindan menguji pengaruh ekstrak metanol rosella terhadap sel kanker hepatoseluler, disimpulkan bahwa antioksidan antosianin di dalam ekstrak metanol rosella meningkatkan kemampuan apoptosis sel kanker sehingga jumlah sel kanker menurun hingga 75%.³³

Penelitian oleh Alarcon-Aguilar dkk menganalisis pengaruh ekstrak aqua rosella terhadap berat badan, disimpulkan bahwa ekstrak rosella yang mengandung antosianin mampu mengurangi peningkatan berat badan melalui beberapa mekanisme. Mekanisme-mekanisme tersebut adalah efek antihiperlikemik, penurunan kadar kolesterol plasma, inhibisi lipase gastrik dan pankreatik, stimulasi

termogenesis, inhibisi enzim *fatty acid synthase*, dan inhibisi diferensiasi adiposit melalui reseptor PPAR- γ .³⁴

Beberapa penelitian telah terbukti menunjukkan pengaruh rosela terhadap penurunan tekanan darah, seperti yang diteliti oleh McKay dan Blumberg, dan penelitian oleh Mojiminiyi dkk. Penurunan tekanan darah itu melalui mekanisme yang diperantarai oleh aktifitas antioksidan antosianin, yaitu secara *in vitro* mencegah oksidasi LDL dan memiliki aktifitas *scavenger* terhadap radikal bebas.^{35, 36}

Penelitian oleh Hansawasdi dkk membuktikan bahwa teh rosela dengan kandungan zat aktif *hibiscus acid 6-methyl ester* mampu menghambat aktifitas alfa-amilase yang akan menurunkan absorpsi glukosa sehingga bisa menurunkan kadar gula darah.³⁷ Pengaruh teh rosela terhadap profil lipid telah dibuktikan melalui beberapa penelitian yang dilakukan oleh Carvajal-Zarrabal dkk (2005), Hirunpanich dkk (2005). Zat aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol kelopak rosela adalah asam hibiscus yang memiliki aktifitas inhibisi sintesis trigliserid sehingga dapat menurunkan kadar trigliserid.^{38, 39}

Penelitian yang dilakukan oleh Owulade dkk menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *aqua* kelopak rosela yang memiliki zat aktif berupa pektin dapat menurunkan motilitas usus. Pektin yang terlarut dalam air akan membentuk larutan kental (viskos).²⁷

Penggunaan ekstrak kelopak rosela untuk meningkatkan parameter hematologis, seperti hemoglobin dan hematokrit, telah diteliti oleh Adigun dkk (2006). Ekstrak kelopak rosela mengandung zat aktif protein, mineral kalium dan

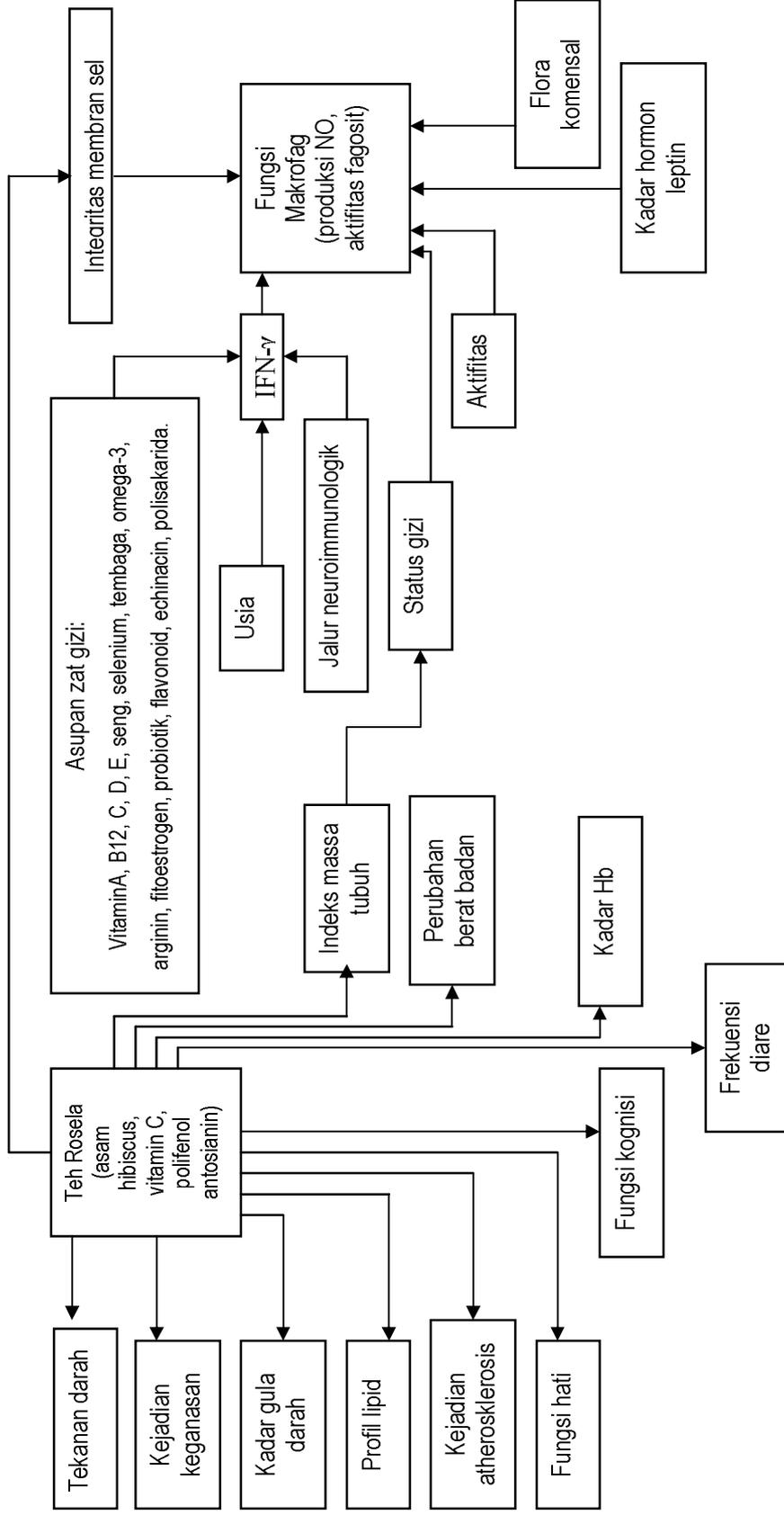
vitamin C, yang menimbulkan efek peningkatan nilai hematokrit dan hemoglobin, namun belum menjelaskan mekanisme kerja dari zat aktif tersebut.²⁸

Pengaruh ekstrak rosella terhadap fungsi kognisi yaitu memperbaiki daya ingat telah diteliti oleh Joshi dan Parle. Zat aktif yang berperan dalam proses perbaikan daya ingat adalah antioksidan seperti antosianin, quercetin, asam L-askorbat, dan *protocatechuic acid* yang semuanya berujung pada efek neuroprotektif, pro-kolinergik, dan anti-asetilkolinesterase.²⁹

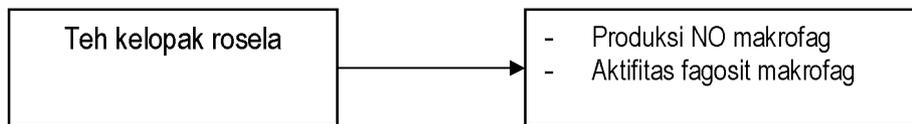
Dari beberapa literatur yang disebutkan di atas dapat disebutkan bahwa kelopak rosela mengandung beberapa zat aktif yang dapat mempengaruhi beberapa aspek dan/ atau mekanisme biomedis yaitu antosianin, asam hibiscus, pektin, kalium, vitamin C, quercetin dan *protocatechuic acid*.

Menurut Maryani (2008) di dalam kelopak rosela terkandung beberapa senyawa kimia yaitu campuran asam sitrat dan asam malat, *anthocyanin hydroxyflavone dan hibiscin*, vitamin C dan asam amino.²⁵

2.3. Kerangka teori



2.4. Kerangka konsep



2.5. Hipotesis

Hipotesis mayor pada penelitian ini adalah adanya peningkatan fungsi makrofag mencit Balb/c pada pemberian berbagai dosis teh kelopak rosela yang diinduksi *Salmonella typhimurium* dibandingkan dengan yang tidak diberi larutan tersebut.

Hipotesis minor pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a) Produksi NO makrofag lebih tinggi pada kelompok mencit yang diberi teh kelopak rosela dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi teh kelopak rosela.
- b) Kemampuan fagositosis makrofag lebih tinggi pada kelompok mencit yang diberi teh kelopak rosela dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi teh kelopak rosela.