

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi akut yang biasanya mengenai saluran cerna. Diagnosis demam tifoid bisa dilakukan dengan melihat gejala klinis berupa demam, lemas, nyeri perut, susah buang air besar dan dengan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah pemeriksaan darah yang spesifik (seperti kultur kuman atau pengambilan dan pemisahan kuman, tes widal). Demam tifoid menyerang sekitar 22 juta orang per tahun dengan angka kematian mencapai 200.000 jiwa per tahun. Menurut WHO, pada tahun 2003 terdapat sekitar 900.000 kasus di Indonesia, di mana sekitar 20.000 penderitanya meninggal dunia. *Drug of choice* yang selama ini digunakan untuk mengobati demam tifoid adalah kloramfenikol. Banyaknya kasus pasien demam tifoid yang *relaps* diakibatkan oleh beberapa faktor terutama sistem pengobatan yang tidak efektif. Berdasarkan hal tersebut masyarakat mulai memilih obat tradisional untuk meningkatkan sistem imun agar tidak mudah terserang berbagai macam penyakit. Tanaman herbal yang berfungsi sebagai imunomodulator di masyarakat sangat banyak di antaranya adalah daun salam, buah mengkudu, umbi bidara upas, dan lain-lain.^{1,2}

NADPH oksidase akan mengkatalisis molekul oksigen menjadi O₂- (superoksida) yang dapat di metabolisir menjadi *reactive oxygen*

intermediated seperti H_2O_2 yang sangat toksik. Dikatakan bahwa molekul ini berperan sangat penting dalam *bacterial killing* oleh makrofag terhadap *salmonella* karena bersifat bakterisid.^{3,5} Dalam menghadapi bakteri patogen fakultatif intraseluler ini, sistem imun terutama menanganinya dengan respon imun seluler (*cell mediated immunity*).¹⁴

Antigen mikroba intra seluler ini akan diproses oleh makrofag sebagai *antigen presenting cell* menjadi peptida-peptida kecil yang imunogenik sebelum dipresentasikan dan dapat dikenal oleh sel T melalui molekul *major histocompatibility complex*.⁶ Selanjutnya sel T akan teraktivasi memproduksi limfokin yaitu $IFN-\gamma$ yang dapat meningkatkan aktivasi makrofag dalam melakukan mekanisme *killing* terhadap *Salmonella typhimurium*. Makrofag fagosit mampu menghancurkan bakteri yang terfagosit dengan membentuk fagolisosom. Bersamaan dengan itu, adanya ikatan antara mikroba dengan reseptor fagosit, maka reseptor akan mengirim sinyal yang mengaktivasi beberapa enzim dalam fagolisosom yang penting untuk terjadi *respiratory burst*.¹⁴

Limfosit memiliki peran yang sangat penting untuk memberikan perlindungan bagi tubuh terhadap infeksi. Limfosit B dapat berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresikan antibodi. Limfosit T mensekresikan limfokin yang dibutuhkan untuk aktivasi limfosit dan makrofag. Kemampuan bakteri untuk berkembang dalam makrofag ditentukan oleh resistensi kuman terhadap daya bunuh makrofag dan sel T yang teraktivasi, dikontrol secara genetik. Kemampuan bakteri *Salmonella*

beradaptasi dalam sel mononuclear *host*, dijelaskan Erikson dkk yang menyatakan bahwa *Salmonella typhimurium* mempunyai kemampuan mutasi dengan berbagai jalan, di antaranya dengan menghambat aktivitas iNOS.²²

Limpa terdiri atas pulpa merah yang terutama merupakan tempat penghancuran eritrosit dan pulpa putih yang terdiri atas jaringan limfoid. Di dalam limpa, limfosit T menumpuk di bagian tengah lapisan limfoid periarteriolar, duapertiganya adalah sel Th CD4⁺ dan sepertiganya lagi adalah Sel T (CD8⁺). Sel B terdapat dalam folikel dan pusat-pusat germinal di bagian perifer, sel B dapat dijumpai dalam bentuk tidak teraktivasi maupun teraktivasi. Dalam pusat germinal juga dijumpai sel dendritik dan makrofag. Makrofag spesifik umumnya terdapat di daerah marginal, dan sel ini bersama-sama dengan sel dendritik berfungsi sebagai APC yang menyajikan antigen kepada sel B dan sel T. Secara umum fungsi limpa dan responnya terhadap antigen sama dengan kelenjar getah bening; perbedaan terpenting adalah bahwa limpa merupakan tempat terjadinya respon imun terhadap antigen yang masuk melalui sirkulasi darah sedangkan kelenjar getah bening memberikan respon terhadap antigen yang masuk melalui pembuluh getah bening.²⁰

Dalam *Merremia mammosa* terkandung senyawa antara lain damar, resin, pati, zat pahit (alkaloid, tanin, polifenol, dan flavonoid).^{7,9} Beberapa penelitian senyawa flavonoid telah terbukti dapat memacu proliferasi limfosit dan meningkatkan jumlah sel T, jenis senyawa flavonoid yang lain telah terbukti memiliki efek autooksidasi serta mengaktifkan *reactive oxygen*

intermediate seperti H_2O_2 . Efek imunostimulan yang terdapat dalam *Merremia mammosa* dapat digunakan untuk meningkatkan imunitas tubuh terhadap infeksi bakteri patogen fakultatif intraseluler. Salah satunya yaitu *Salmonella typhimurium*, untuk bakteri yang bersifat patogen terhadap mencit dan memberikan gejala yang serupa demam tifoid pada manusia.³⁰

Dosis *Merremia mammosa* yang digunakan pada penelitian ini dibagi menjadi tiga dosis bertingkat yaitu 0,32 mg, 1,6 mg, 8 mg/mencit. Pemilihan dosis bertingkat ini didasarkan pada dosis penggunaan umbi bidara upas di masyarakat yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid. Di masyarakat dosis yang digunakan untuk mengobati demam tifoid adalah 10-100 gram, kemudian dihitung dan dikonversikan kepada mencit sehingga diperoleh dosis di atas. Bagian *Merremia mammosa* yang dapat dimanfaatkan adalah umbinya, umbi merupakan suatu badan yang membengkak, berbentuk bulat memanjang atau tidak beraturan, dan umbi ini tempat penimbunan makanan.⁷⁻⁹

Mekanisme *Merremia mammosa* sebagai imunomodulator dikarenakan karena kandungan yang terdapat di dalam umbi ini. Kandungan senyawa flavonoid dapat memacu fungsi imunitas seluler yaitu proliferasi limfosit dan produksi *reactive oxygen intermediated* makrofag. Penelitian tentang *Merremia mammosa* belum banyak dilakukan. Adapun penelitian yang pernah dilakukan untuk menilai uji aktivitas toksisitas senyawa yang terkandung dalam tanaman ini hanya secara *in vitro* saja. Dari penelitian-penelitian terdahulu terbukti bahwa *Merremia mammosa* mempunyai

aktivitas sebagai toksik bakteri. Berdasarkan hasil-hasil penelitian sebelumnya maka peneliti ingin melihat pengaruh pemberian ekstrak *Merremia mammosa* terhadap respon proliferasi limfosit dan produksi ROI makrofag pada mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.

B. RUMUSAN MASALAH

Apakah pemberian ekstrak *Merremia mammosa* dosis bertingkat mampu meningkatkan respon proliferasi limfosit, dan produksi ROI makrofag pada mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak *merremia mammosa*

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Membuktikan efek ekstrak *merremia mammosa* dosis bertingkat pada mencit Balb/c diinfeksi *Salmonella typhimurium* terhadap peningkatan respon proliferasi limfosit, dan produksi ROI makrofag.

2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis adanya peningkatan proliferasi limfosit pada mencit Balb/c diinfeksi *Salmonella typhimurium* yang diberi ekstrak *merremia mammosa* 0,32 mg, 1,6 mg, 8 mg/kgBB/hari peroral dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak.
- b. Menganalisis adanya peningkatan produksi ROI makrofag pada mencit Balb/c diinfeksi *Salmonella typhimurium* yang diberi ekstrak *merremia mammosa* 0,32 mg, 1,6 mg, 8 mg/kgBB/hari peroral dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak.

D. MANFAAT PENELITIAN

Memberi informasi ilmiah tentang efek ekstrak *Merremia mammosa* terhadap sistem imunitas seluler dalam mengeliminasi patogen fakultatif intraseluler terutama *Salmonella typhimurium*. Penelitian ini dilakukan pada hewan coba maka hasil penelitian ini diharapkan juga dapat memberikan informasi dan landasan untuk penelitian lebih lanjut pada manusia.

E. KEASLIAN PENELITIAN

No	Nama	Judul	Hasil Penelitian
1	Mazni. R 2008	Uji aktivitas anti Bakteri ekstrak Etanol umbi bidara Upas (<i>Merremia mammosa</i>) Terhadap <i>staphylococcus aureus</i> dan <i>Escherichia coli</i> serta <i>Brine shrimp lethality test</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ekstrak etanol umbi bidara upas mempunyai efek toksik terhadap larva <i>Artemia salina Leach</i> • LC₅₀ umbi bidara upas pada <i>E. coli</i> sebesar 0,5% dan LC₅₀ terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> sebesar 1% • Hasil KLT dari ekstrak etanol umbi bidara upas mengandung adanya senyawa alkaloid, flavonoid dan tanin.
2	Mangestuti Agil dkk. 2010	Uji Daya Hambat <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> dari umbi bidara upas (<i>Merremia mammosa</i>).	Umbi bidara upas memiliki senyawa anti-TB dengan Konsentrasi Hambat Minimal (MIC)400 dan 500µg/ml
3	Vicky R.W 2007	<i>Separation of Flavonoid compound in Merremia mammosa, from methanol extract with Rf value 0,59 fraction 2 liquid chromathography</i>	Terbentuk kuning Kehijauan 5.6 mg. Puncak pada 296 nm pada spektrum UV menunjukkan hasil isolasi mempunyai ikatan terkonjugasi yang terhubung ke cincin aromatik.

Penelitian berbeda dengan penelitian terdahulu, penelitian ini dengan metode eksperimental, menggunakan mencit Babl/c 24 ekor dibagi dalam 4 kelompok, kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang mendapat ekstrak etanol *Merremia mammosa* dosis bertingkat. Jumlah proliferasi limfosit meliputi berat limpa dievaluasi menggunakan timbangan elektrik dalam satuan milligram, jumlah limfosit dan jumlah relatif limfoblas setetes substrat limpa diambil dan dibuat preparat apus di atas gelas sediaan, dilakukan fiksasi dengan metanol absolut dan dikeringkan, dicat dengan pewarna *Giemsa*. Produksi ROI pengukuran dengan *nitroblue tetrazolium* (NBT) *reduction assay*.