

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sistem Imun**

Sistem imun adalah suatu sistem pertahanan tubuh yang kompleks yang memberikan perlindungan terhadap adanya invasi zat-zat asing ke dalam tubuh. Berbagai senyawa organik dan anorganik, baik yang hidup maupun mati yang berasal dari hewan, tumbuhan, jamur, bakteri, virus, parasit, debu, polusi, asap, dan bahan iritan lainnya yang masuk ke dalam tubuh dapat menimbulkan penyakit dan kerusakan jaringan. Bagian-bagian yang dianggap bukan bagian tubuh (*non-self*) akan dimusnahkan oleh sistem imun tubuh.<sup>8</sup> Sistem imun dapat dibagi menjadi dua yaitu sistem imun nonspesifik dan sistem imun spesifik.<sup>9</sup>

##### **2.1.1 Sistem Imun Nonspesifik**

Imunitas nonspesifik berupa komponen normal tubuh yang merupakan pertahanan terdepan dalam menghadapi serangan berbagai mikroba dan dapat memberikan respon langsung. Selalu ditemukan pada individu sehat dan siap mencegah bahan asing masuk tubuh dan dengan cepat menyingkirkannya. Disebut nonspesifik karena tidak menunjukkan spesifitas terhadap bahan asing dan mampu melindungi tubuh terhadap banyak patogen. Sistem imun nonspesifik terdiri dari:<sup>9</sup>

##### **A. Pertahanan fisik/mekanik**

Kulit, selaput lendir, silia saluran pernapasan merupakan barier fisik yang sulit untuk ditembus oleh sebagian besar zat yang dapat menginfeksi tubuh.<sup>8,9</sup>

Keratinosit dan lapisan epidermis kulit sehat dan epitel mukosa yang utuh tidak dapat ditembus kebanyakan mikroba.<sup>9</sup>

#### B. Pertahanan biokimia

Lisozim dan fosfolipase yang terdapat pada air mata dan saliva mampu melisiskan lapisan peptidoglikan dinding bakteri. Asam lemak yang dilepaskan oleh kulit mempunyai efek denaturasi terhadap protein membran sel sehingga dapat mencegah infeksi yang dapat terjadi melalui kulit. Asam hidroklorida dalam lambung, enzim proteolitik, antibodi dan empedu dalam usus halus membantu menciptakan lingkungan yang dapat mencegah infeksi oleh mikroba.<sup>8,9</sup>

#### C. Pertahanan humoral

Sekali mikroorganisme dapat menembus barrier jaringan maka sistem imun nonspesifik lainnya akan bekerja, antara lain adalah inflamasi akut. Sistem komplemen merupakan suatu faktor pada mekanisme pertahanan humoral yang nonspesifik. Apabila sistem komplemen teraktivasi maka akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, merangsang mobilisasi sel-sel fagosit dan mampu melisiskan atau melakukan opsonisasi sel-sel bakteri. Laktoferin dan transferin dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Interferon merupakan protein yang dapat menghambat replikasi dari virus di dalam sel hospes dan mengaktifkan aktivitas sel NK (*natural killer*). Lisozim suatu enzim yang dapat merusak dinding sel bakteri. Interleukin-1, selain bersifat sebagai antimikroba juga dapat menginduksi demam dan merangsang produksi berbagai protein fase akut.<sup>8,9</sup>

#### D. Pertahanan seluler

Pertahanan seluler mempunyai fungsi utama fagositosis. Fagosit, sel NK, sel mast dan eosinofil berperan dalam sistem imun nonspesifik seluler. Neutrofil merupakan sel pertama yang dikerahkan ke tempat infeksi yang akan menelan dan membunuh mikroorganisme secara intraseluler. Basofil dan sel mast mengeluarkan histamin dan heparin yang juga terlibat dalam manifestasi reaksi alergi. Eosinofil berperan dalam membunuh parasit dan berperan penting dalam reaksi alergi. Makrofag selain berfungsi untuk memfagositosis juga membunuh mikroorganisme. Sel NK dapat membunuh virus dan sel-sel tumor.<sup>8</sup>

#### **2.1.2 Sistem Imun spesifik**

Berbeda dengan sistem imun nonspesifik, 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 sensitasi sel-sel sistem imun tersebut. Bila sel sistem imun tersebut berpapasan kembali dengan benda asing yang sama, maka benda asing yang terakhir ini akan dikenal lebih cepat, kemudian dihancurkan olehnya. Oleh karena sistem tersebut hanya dapat menghancurkan benda asing yang sudah dikenal sebelumnya, maka sistem ini disebut spesifik.<sup>9</sup> Ada dua tipe imunitas yang didapat yakni imunitas seluler dan imunitas humoral.

##### **2.1.2.1 Sistem Imunitas Humoral**

Limfosit yang berperan dalam sistem imun spesifik humoral adalah limfosit B. Limfosit B yang dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi, berdiferensiasi, dan berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi.

Limfosit B membutuhkan bantuan limfosit *T-helper* ( $CD4^+$  T cell/ Th) yang atas sinyal-sinyal tertentu baik melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) maupun sinyal yang dilepaskan oleh makrofag merangsang produksi antibodi. Selain oleh sel Th, produksi antibodi juga diatur oleh sel-sel *T-supressor*, sehingga produksi antibodi seimbang dan sesuai dengan kebutuhan.<sup>7,9</sup> Fungsi utama antibodi sebagai pertahanan terhadap infeksi ekstraselular, virus dan bakteri serta menetralkan toksinnya.<sup>10</sup>

### **2.1.2.2 Sistem Imunitas Seluler**

Limfosit yang berperan dalam sistem imun spesifik humoral adalah limfosit T. Terdapat dua subpopulasi utama sel T, yaitu sel  $CD8^+$  atau sel T sitotoksik dan sel  $CD4^+$  atau sel *T-helper*. Sel T sitotoksik berfungsi menghancurkan sel pejamu yang mengandung benda asing contohnya virus, sel kanker yang memiliki protein mutan akibat transformasi maligna dan sel cangkakan. Sedangkan sel *T-helper* akan meningkatkan pembentukan sel B yang distimulasi antigen menjadi sel plasma penghasil antibodi, meningkatkan aktivitas sel sitotoksik yang sesuai, dan mengaktifkan makrofag. Sel *T-helper* tidak secara langsung ikut serta dalam destruksi imun pathogen yang masuk. Sebaliknya, sel-sel ini memodulasi aktivitas sel imun lain.<sup>10</sup> Terdapat tiga fase terjadinya respon imun spesifik, yaitu fase pengenalan, fase aktivasi dan fase efektor.<sup>7</sup>

#### **a. Fase Pengenalan**

Sistem pengenalan antigen oleh sel T dibantu oleh suatu produk gen polimorfik MHC. MHC kelas I pada dasarnya dihasilkan oleh semua sel berinti di dalam tubuh, sementara sel khusus lainnya menghasilkan MHC kelas II. Kelompok

sel ini dikenal sebagai APC (*Antigen Presenting Cells*) misalnya makrofag, sel B, dan sel dendritik. Sel T CD4 mengenal peptida yang berasosiasi dengan MHC kelas II pada permukaan APC, sedangkan Sel T CD8 yang sebagian besar adalah CTL (*cytotoxic T lymphocyte*) mengenal fragmen peptida yang berasosiasi dengan molekul MHC kelas I pada permukaan sel target.<sup>7</sup>

#### b. Fase Aktivasi

Fase aktivasi merupakan rangkaian peristiwa yang diinduksi oleh limfosit akibat pengenalan antigen spesifik. Limfosit akan mengalami dua perubahan besar dalam merespon antigen yaitu, yang pertama mereka akan berproliferasi dan mengadakan amplifikasi sehingga bertambah banyak dan yang kedua, mereka mengalami diferensiasi ke dalam sel efektor yang berfungsi mengeliminasi antigen atau menjadi sel memori.<sup>7</sup>

#### c. Fase Efektor

Fase efektor merupakan tahapan dimana limfosit yang secara spesifik diaktivasi oleh antigen dapat melaksanakan fungsi untuk mengeliminasi antigen. Limfosit yang berfungsi dalam fase efektor respon imun disebut sebagai sel efektor. Fase ini melibatkan diferensiasi sel T dan sel B yang dibangkitkan selama fase aktivasi, juga dipicu oleh respon imun non spesifik (alamiah). Contoh, antibody mengikat antigen asing dan memperkuat fagositosis oleh neutrophil dan makrofag di dalam darah. Antibodi juga mengaktivasi sistem plasma protein (komplemen) yang berpartisipasi dalam melisiskan dan fagositosis mikroba.<sup>7,11</sup>

## 2.2 Makrofag

Makrofag diproduksi di sumsum tulang dari sel induk myeloid melalui stadium promonosit. Sel yang belum berkembang sempurna ini masuk ke aliran darah sebagai monosit. Monosit berperan sebagai APC (*Antigen Presenting Cell*) mengenal, menyerang mikroba dan sel kanker dan juga memproduksi sitokin seperti IL-1, IL6, dan TNF- $\alpha$ . Selanjutnya setelah 24 jam di dalam peredaran darah monosit bermigrasi ke tempat tujuan di berbagai jaringan untuk berdiferensiasi sebagai makrofag jaringan. Masa hidup makrofag dapat mencapai beberapa bulan bahkan tahun, umurnya lebih panjang dibandingkan sel-sel polimorfonuklear (PMN) yang hanya hidup 2-3 hari.<sup>9,11</sup>

Makrofag memfagositosis partikel asing seperti mikroorganisme, makromolekul termasuk antigen bahkan sel atau jaringan sendiri yang rusak atau mati. Penghancuran kuman terjadi dalam beberapa tahapan sebagai berikut:<sup>8</sup>

1. Kemotaksis yaitu suatu rangsangan kimiawi yang mendorong sel fagosit bergerak ke arah mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh.
2. Adhesi, penempelan sel fagosit dengan mikroorganisme atau bahan asing lainnya. Dalam keadaan tertentu penempelan sel berjalan dengan lebih mudah apabila mikroorganisme terlebih dahulu diselubungi oleh protein serum tertentu yang disebut dengan opsonisasi. Protein yang dapat bertindak sebagai opsonin ini antara lain adalah komponen protein dari sistem komplemen dan molekul antibodi.
3. Ingestion, yaitu suatu proses dimana sel fagosit memanjang membentuk pseudopodia dan mengurung mikroorganisme,

4. Pembentukan fagosom, dimana sekali mikroorganism dikurung oleh pseudopodia maka sel fagosit akan menelan mikroorganism ke dalam fagosom atau vesikel fagosit.
5. Digestion, dimana fagosom akan masuk kedalam sitoplasma sel dan berfabung dengan lisosom melalui suatu fusi sel mebuat suatu sel yang besar yang disebut fagolisosom yang mampu memusnahkan mikroorganism yang terperangkap di dalamnya.<sup>8</sup> dalam beberapa detik setelah terjadinya fusi akan berlangsung degranulasi dan pembunuhan (*killing*) lewat proses *respiratory burst*. Enzim dan protein yang terdapat dalam granula mampu membunuh kuman baik dengan proses oksidatif maupun non oksidatif. Mekanisme mana yang lebih dominan bervariasi bergantung pada jenis mikroba, status metabolik dan kondisi yang menguntungkan salah satu mekanisme.<sup>9</sup>

Makrofag dapat mengenal substansi asing oleh adanya reseptor untuk fosfolipid sedangkan fungsi sebagai sel efektor yaitu menghancurkan mikroorganism serta sel-sel ganas dan benda-benda asing dimungkinkan karena sel ini mempunyai sejumlah lisosom di sitoplasma yang mengandung hidrolase asam dan peroksidase yang merupakan enzim perusak yang dibutuhkan untuk membunuh secara intaseluler. Selain itu makrofag memiliki reseptor terhadap fragmen FcIgG1 dan IgG3 serta IgE dan reseptor terhadap komponen seperti C3b pada permukaan sek, yang meningkatkan kemampuan fagositosis sel terhadap antigen yang dilapisi oleh antibody atau komplemen.<sup>9,11</sup>

Monosit dan makrofag juga memiliki reseptor untuk interferon dan MIF (*Migration Inhibition Factor*). Monosit dan makrofag diaktifkan oleh MAF (*Makrofag Activating Factor*) yang dilepaskan oleh sel T. Makrofag juga melepaskan bahan-bahan seperti komplemen, interferon dan sitokin yang memberikan kontribusi dalam pertahanan non-spesifik dan spesifik.<sup>9,11</sup>

Makrofag teraktivasi akan memperlihatkan aktivitas dan fungsi dalam berbagai hal. Makrofag berfungsi mengaktivasi limfosit lewat peningkatan efisiensinya sebagai APC. IFN- $\gamma$  merupakan sitokin dominan yang didominasi oleh sel Th1, berpartisipasi penting dalam presentasi antigen dan merupakan sitokin pengaktivasi makrofag. IL-12 dan IL-18 yang diproduksi oleh makrofag akan menginduksi produksi IFN- $\gamma$  oleh sel T dan sel NK, merupakan sitokin kunci yang mengantarkan diferensiasi sel Th1 yang berperan dalam respon melawan intraseluler seperti *S. typhimurium*.<sup>9,11</sup>

Makrofag yang teraktivasi juga meningkatkan aktivitas antimikroba. Kemampuan membunuh ditunjukkan dengan pembentukan ROS (*Reactive oxygen spesies*) melalui jalur ROI (*Reactive oxygen intermediate*) yang dibangkitkan dengan *respiratory burst*. Makrofag mencit seperti juga makrofag manusia dapat diaktivasi oleh IFN- $\gamma$  untuk mengekspresikan iNOS (*Inducible Nitric Oxide Synthase*) yang mengkatalis produksi NO (*nitric oxide synthase*) dari arginine. Pelepasan NO oleh makrofag berperan dalam membunuh patogen intraseluler.<sup>9,11</sup>

Makrofag sebagai sel fagosit mampu membunuh kuman melalui dua mekanisme :

1. Proses Oksidatif, berupa peningkatan oksigen, peningkatan proses *hexose monophosphate shunt* (HMPS), peningkatan produksi *hydrogen peroxide*



(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dan produksi beberapa senyawa seperti *superoxide anion*, *hydroxyl radicals*, *singlet oxygen*, *myeloperoxidase* yang dapat berinteraksi sehingga menghasilkan metabolit oksigen yang toksis yang dapat digunakan untuk membunuh kuman.<sup>12</sup>

2. Proses non oksidatif, berlangsung dengan bantuan berbagai protein seperti *hydrolytic enzyme*, *defensins (cationic protein)*, *lysozyme*, *lactoferrin* dan NOS. Pada aktivitas NOS diperlukan bantuan IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  tipe I yang dapat meningkatkan produksi NO dari makrofag di organ limfe.<sup>12</sup>

### 2.3 *Salmonella typhimurium*

#### 2.3.1 Aspek Bakteriologi



**Gambar 1.** *Salmonella typhimurium*<sup>13</sup>

Kingdom : Bacteria  
Phylum : Proteobacteria  
Class : Gamma Proteobacteria  
Ordo : Enterobacteriales  
Familia : Enterobacteriaceae  
Genus : Salmonella  
Species : *Salmonella typhimurium*

*Salmonella typhimurium* merupakan bakteri gram negatif yang patogen, predominan ditemukan pada lumen usus dan termasuk dalam enterobacteriaceae. Bakteri ini berbentuk batang dengan ukuran 1-3,5  $\mu\text{m}$  x 0,5-0,8  $\mu\text{m}$ , besar koloni rata-rata 2-4 mm, tidak berspora, dan gerak positif dengan flagel peritrikh. *Salmonella* tumbuh pada suasana aerob dan fakultatif anaerob, pada suhu 15-41°C (suhu pertumbuhan optimum 37,5°C) dan pH pertumbuhan 6-8.<sup>6,14</sup>

Toksisitasnya berhubungan dengan membran permukaan yang mengandung lipopolisakarida (LPS) yang tersusun atas antigen-O, inti polisakarida, dan lipid A, yang menghubungkannya dengan *outer membrane*. Lipopolisakarida ini berfungsi melindungi bakteri dari lingkungan sekitarnya. Lipid A tersusun dari dua *phosphorylated glucosamines* yang terikat dengan asam lemak. Antigen-O, yang berada pada bagian paling luar dari kompleks LPS, bertanggung jawab dalam respon imun penjamu. *S. typhimurium* memiliki kemampuan mengendalikan antigen-O, yang berpengaruh pada perubahan konformasinya, sehingga antibodi lebih sulit mengenalinya.<sup>15</sup>

### **2.3.2 Patogenesis dan gejala klinik**

*Salmonella typhimurium* menyebabkan gastroenteritis pada manusia dan mamalia lain. Masa inkubasi penyakit ini berkisar antara 12-48 jam atau lebih. Gejala yang timbul pertama kali adalah mual dan muntah yang mereda dalam beberapa jam, kemudian diikuti dengan nyeri abdomen dan demam. Diare merupakan gejala yang paling menonjol, pada kasus yang berat dapat berupa diare yang bercampur darah. Penderita sering kali sembuh dengan sendirinya dalam

waktu 1-5 hari, tetapi terkadang dapat menjadi berat dimana terjadi gangguan keseimbangan elektrolit dan dehidrasi.<sup>6</sup>

*Salmonella typhimurium* pada mencit dapat menyebabkan gejala yang sama dengan demam tifoid pada manusia. Demam tifoid adalah penyakit demam akut yang disebabkan oleh *S. typhi* dan *S. paratyphi* yang masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan yang terkontaminasi. Sebagian kuman dimusnahkan dalam lambung, sebagian lolos masuk ke dalam usus dan selanjutnya berkembang biak. Bila respon imunitas humoral mukosa (IgA) usus kurang baik, maka kuman akan menembus sel-sel epitel dan selanjutnya ke lamina propia. Di dalam lamina propia kuman berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama makrofag.<sup>15,16</sup>

Kuman dapat hidup dan berkembang biak di dalam makrofag dan selanjutnya dibawa ke plak peyeri ileum distal dan kemudian ke kelenjar getah bening mesenterika. Selanjutnya melalui ductus torasikus kuman yang terdapat di dalam makrofag ini masuk ke dalam sirkulasi darah dan menyebar ke seluruh organ retikuloendotelial tubuh terutama limpa dan hati. Pada organ-organ tersebut kuman meninggalkan sel-sel fagosit dan kemudian berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah lagi. Kuman dapat masuk ke dalam kantung empedu, berkembang biak, dan bersama cairan empedu diekskresikan secara intermitten ke dalam lumen usus. Sebagian kuman dikeluarkan melalui feses dan sebagian masuk kembali ke dalam sirkulasi setelah menembus usus.<sup>16</sup>

Masa inkubasi demam tifoid umumnya 1-2 minggu. Pada minggu pertama gejala klinis serupa dengan gejala penyakit infeksi akut lain, yaitu demam,

nyeri kepala, mual, muntah, obstipasi atau diare. Sifat demam meningkat perlahan-lahan terutama pada sore hingga malam hari. Pada minggu kedua gejala-gejala menjadi lebih jelas berupa demam, bradikardi relatif, lidah yang berselaput, splenomegali, hepatomegaly, bitnik rose sekitar umbilikus.<sup>6,16</sup>

### **2.3.3 Faktor Virulensi**

#### **Daya invasi**

Kuman Salmonella di usus halus melakukan penetrasi ke dalam epitel. Pada saat kuman mendekati lapisan epitel, *brush border* berdegenerasi dan kemudian kuman masuk ke dalam sel. Mereka dikelilingi membrane sitoplasma yang *inverted*, seperti vakuol fagositik. Kadang-kadang penetrasi ke dalam epitel terjadi pada *intraceluller junction*. Setelah penetrasi organisme difagosit oleh makrofag, berkembang biak dan dibawa oleh makrofag ke bagian tubuh yang lain.<sup>6</sup>

#### **Antigen permukaan**

Kemampuan kuman Salmonella untuk hidup intraseluler disebabkan adanya antigen permukaan (antigen Vi).<sup>6</sup>

#### **Endotoksin**

Endotoksin adalah toksin yang merupakan bagian integral dari dinding sel bakteri Gram negatif. LPS merupakan penyusun dari membran terluar bakteri gram negatif yang berperan sebagai endotoksin. Toksisitas dari LPS disebabkan oleh komponen lipid A, sedangkan polisakarida O yang hidrofilik berperan sebagai carrier pembawa lipid A. Peran pasti endotoksin yang mungkin ada dalam infeksi Salmonella belum jelas diketahui, pada binatang percobaan endotoksin Salmonella menyebabkan efek yang bervariasi antara lain demam dan syok. Pada sukarelawan

manusia yang toleran terhadap endotoksin, diinfeksi dengan *S. thypi*, maka timbul demam sebagai gejala klasik dari demam tifoid. Mungkin demam ini disebabkan oleh endotoksin yang merangsang pelepasan zat pyrogen dari sel-sel makrofag dan sel leukosit PMN. Lebih jauh lagi endotoksin dapat mengaktivasi kemampuan kemotaktik dari sistem komplemen, yang menyebabkan lokalisasi sel leukosit pada lesi di usus halus.<sup>6</sup>

### **Enterotoksin**

Enterotoksin adalah substansi yang mempunyai efek toksik pada usus halus. Beberapa spesies Salmonella menghasilkan enterotoksin yang serupa dengan enterotoksin yang dihasilkan oleh kuman *Enterotoxigenic E. coli* baik yang termolabil maupun termotabil. *S. typhimurium* menghasilkan enterotoksin yang termolabil, toksin diduga berasal dari dinding sel/membrane luar.<sup>6</sup>

## **2.4 Sirih merah (*Piper crocatum*)**

Sirih secara umum adalah salah satu jenis tumbuhan memanjat yang termasuk familia piperaceae. Sirih tumbuh subur di sepanjang Asia hingga Afrika timur. Sirih dapat ditemukan di bagian timur pantai Afrika, dipulau Zanzibar, kepulauan Bonin, kepulauan Fuji, dan kepulauan Indonesia.<sup>17</sup> Nama ilmiahnya adalah *Piper crocatum* Ruiz and Pav. Klasifikasi tanaman ini adalah sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Piperales
Famili	: Piperaceae
Genus	: Piper
Spesies	: <i>Piper crocatum</i> Ruiz and Pav.

Sirih merah tumbuh menjalar seperti sirih hijau, batangnya bersulur dan beruas dengan jarak buku 5-10 cm dengan setiap buku tumbuh bakal akar. Daunnya bertangkai membentuk jantung dengan bagian atas meruncing, bertepi rata, mengkilap atau tidak berbulu, dan mempunyai warna yang khas yaitu permukaan atas hijau gelap berpadu dengan tulang daun berwarna merah hati keunguan. Daun berasa pahit, berlendir, serta mempunyai bau yang khas seperti sirih.<sup>18</sup>

Sirih merah dapat beradaptasi dengan baik di setiap jenis tanah dan tidak terlalu sulit dalam pemeliharaannya. Umumnya sirih merah tumbuh tanpa pemupukan, yang penting selama pertumbuhannya di lapangan adalah pengairan perlu yang baik dan cahaya matahari sebesar 60-75%. Tanaman sirih merah siap untuk dipanen minimal berumur 4 bulan, daun yang akan dipanen harus cukup tua, bersih dan warnanya mengkilap karena pada saat itu kadar bahan aktifnya tinggi.<sup>19</sup>



**Gambar 2.** Sirih Merah *Piper crocatum* Ruiz and Pav<sup>18</sup>

Tanaman sirih merah mengandung senyawa fitokimia yakni alkaloid, terpenoid, saponin, tanin dan flavonoid.<sup>4,20</sup> Alkaloid merupakan senyawa fitokimia yang paling banyak di produksi sirih merah. Kandungan kimia lainnya yang terdapat di daun sirih merah adalah minyak atsiri, hidroksikavicol, kavicol, kavibetol, allylprokatekol, karvakrol, eugenol, p-cymene, cineole, caryofelen, kadimen estragol, terpenena, dan fenil propada.<sup>4</sup>

Menurut penelitian sebelumnya, sirih merah mengandung 34,6 mg GAE/g senyawa alkaloid, 6,09 mg QE/g senyawa flavonoid, dan 3,36 mg/g senyawa tanin.<sup>21</sup> Tanin termasuk senyawa polifenol alami yang mengandung gugus hidroksi fenolik dan karboksil dengan bobot molekul 300–5000 Dalton. Senyawa tanin terdiri dari katekin, leukoantosianin, dan asam hidroksi (asam galat, asam kafeat, dan klorogenat) serta ester dari asam-asam tersebut, yaitu 3-galoilepikatekin, 3-galoilgalokatekin, dan fenil kafeat. Senyawa lainnya, steroid dan triterpenoid, berasal dari biosintesis skualena, kebanyakan berupa alkohol, aldehid atau asam

karbohidrat. Tanin mempunyai daya aktivitas antibakteri dengan cara mempresipitasi protein. Efek antibakteri tanin antara lain melalui reaksi dengan membran sel, inaktivasi enzim, dan destruksi atau inaktivasi fungsi materi genetik.<sup>4</sup>

Alkaloid merupakan senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen, umumnya berupa asam amino. Alkaloid memiliki kemampuan sebagai antibakteri. Mekanismenya dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut.<sup>4,22</sup>

Flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol dan memiliki mekanisme kerja dalam menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara inaktivasi protein (enzim) pada membran sel sehingga mengakibatkan struktur protein menjadi rusak. Ketidakstabilan pada dinding sel dan membran sitoplasma bakteri menyebabkan fungsi permeabilitas selektif, fungsi pengangkutan aktif, pengendalian susunan protein dari sel bakteri menjadi terganggu, yang akan berakibat pada hilangnya makromolekul dan ion dari sel, sehingga sel bakteri menjadi kehilangan bentuk dan terjadi lisis.<sup>23</sup>

Senyawa saponin dapat melakukan mekanisme penghambatan dengan cara membentuk senyawa kompleks dengan membran sel melalui ikatan hidrogen, sehingga dapat menghancurkan sifat permeabilitas dinding sel dan akhirnya dapat menimbulkan kematian sel.<sup>23</sup>

Mekanisme triterpenoid sebagai antibakteri adalah bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga mengakibatkan rusaknya porin. Rusaknya porin yang



merupakan pintu keluar masuknya senyawa akan mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri dan mengakibatkan sel bakteri akan kekurangan nutrisi, sehingga pertumbuhan bakteri terhambat atau mati.<sup>23</sup>

## **2.5 Hubungan antara *Salmonella typhimurium* dengan aktivitas fagositosis**

*Salmonella typhimurium* merupakan bakteri intraseluler. Ciri utama bakteri intraseluler adalah kemampuannya untuk hidup bahkan berkembang biak dalam fagosit. Bakteri tersebut mendapat tempat tersembunyi yang tidak dapat ditemukan oleh antibodi dalam sirkulasi, sehingga untuk eliminasinya memerlukan mekanisme imun seluler. Efektor imunitas nonspesifik utama terhadap bakteri intraseluler adalah fagosit dan sel NK. Bakteri intraseluler dapat mengaktifkan sel NK secara direk atau melalui aktivasi makrofag yang memproduksi IL-12. Sel NK memproduksi IFN- $\gamma$  yang kembali mengaktifkan makrofag dan meningkatkan daya membunuh bakteri dan memakan bakteri. Bakteri intraseluler seperti *Salmonella typhimurium* dimakan makrofag dan dapat hidup dalam fagosom dan masuk kedalam sitoplasma. CD4<sup>+</sup> memberi respon terhadap peptide antigen MHC kelas II, mensekresi IFN- $\gamma$  dan IL-2 mengaktifasi makrofag dan CD8<sup>+</sup> untuk menghancurkan mikroba dalam fagosom. CD8<sup>+</sup> memberi respon terhadap MHC kelas I yang mengikat antigen sitosol dan membunuh sel terinfeksi.<sup>9,14</sup>

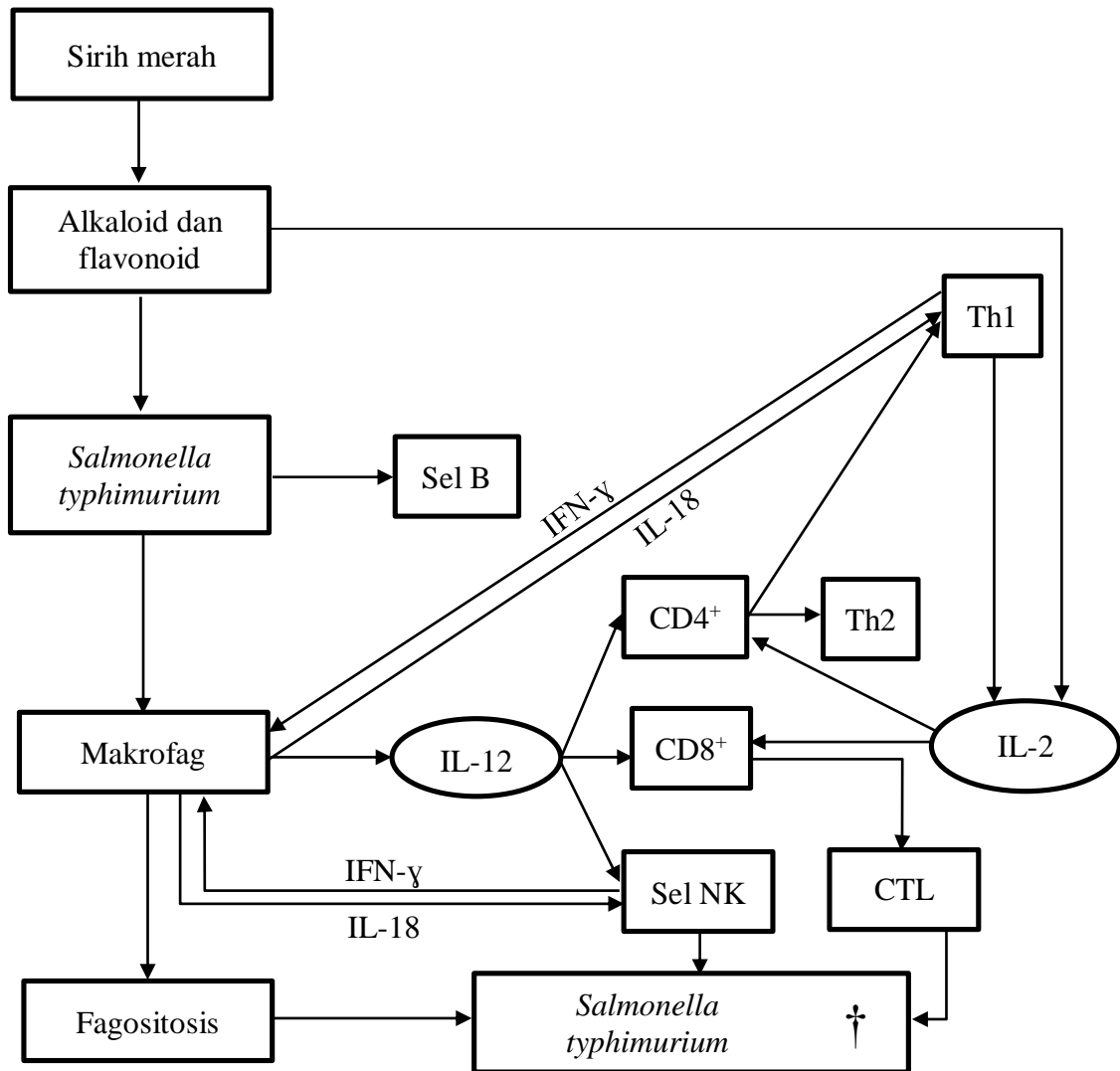
## **2.6 Peran Sirih Merah (*Piper crocatum*) sebagai imunomodulator**

Tanaman sirih merah mengandung senyawa fitokimia yakni alkaloid, saponin, tanin, terpenoid dan flavonoid. Alkaloid merupakan senyawa fitokimia

yang paling banyak di produksi sirih merah. Alkaloid memiliki kemampuan sebagai antibakteri dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut..<sup>4,21</sup> Flavonoid memiliki mekanisme kerja dalam menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara inaktivasi protein (enzim) pada membran sel sehingga mengakibatkan struktur protein menjadi rusak. Ketidakstabilan pada dinding sel dan membran sitoplasma menyebabkan sel bakteri menjadi kehilangan bentuk dan terjadi lisis.<sup>23</sup>

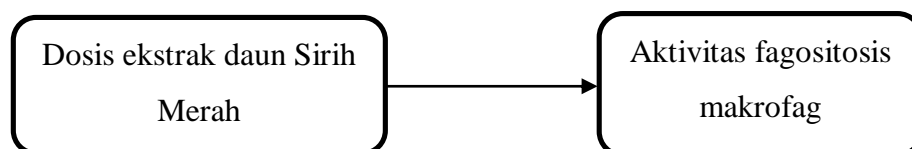
Mekanisme flavonoid dan alkaloid sebagai imunomodulator dengan meningkatkan aktivitas IL-2 (interleukin 2) dan proliferasi limfosit. Sel Th1 (T helper 1) yang teraktivasi akan mempengaruhi IFN- $\gamma$  (interferon gamma) yang dapat mengaktifkan makrofag. Makrofag yang teraktivasi akan menghasilkan senyawa salah satunya nitrit oksida yang berguna membunuh bakteri.<sup>5</sup>

## 2.7 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

## 2.8 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

## **2.9 Hipotesis**

### **2.9.1 Hipotesis Mayor**

Ekstrak daun sirih merah dosis bertingkat berpengaruh terhadap peningkatan aktivitas fagositosis makrofag mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.

### **2.9.2 Hipotesis Minor**

1. Terdapat peningkatan aktivitas fagositosis makrofag mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* antara kelompok yang diberi ekstrak daun sirih merah dosis 10 mg/hari/mencit dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak daun sirih merah.
2. Terdapat peningkatan aktivitas fagositosis makrofag mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* antara kelompok yang diberi ekstrak daun sirih merah dosis 30 mg/hari/mencit dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak daun sirih merah.
3. Terdapat peningkatan aktivitas fagositosis makrofag mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* antara kelompok yang diberi ekstrak daun sirih merah dosis 100 mg/hari/mencit dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak daun sirih merah.
4. Terdapat perbedaan aktivitas fagositosis makrofag mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* antar kelompok perlakuan dengan masing-masing dosis.