

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sirih Merah

2.1.1 Gambaran Umum

Tanaman sirih merah (*Piper crocatum*) termasuk dalam famili *Piperaceae*, tumbuh merambat dengan bentuk daun menyerupai hati dan bertangkai, yang tumbuh berselang-seling dari batangnya serta penampakan daun yang berwarna merah keperakan mengkilap.¹⁵

Daun *Piper crocatum* biasa dikonsumsi oleh masyarakat sebagai tanaman obat untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit meskipun pada awalnya digunakan sebagai tanaman hias. Penggunaan *Piper crocatum* dapat digunakan dalam bentuk segar, simplisia, dan ekstrak kapsul.¹⁶

2.1.3 Morfologi *Piper crocatum*

Piper crocatum merupakan tanaman merambat atau menjalar, panjangnya dapat mencapai sekitar 5-10m, batang bulat, hijau merah keunguan, beruas dengan panjang ruas 3-8cm, pada setiap buku tumbuh satu daun. Daun tunggal, kaku, duduk daun berseling, bentuk daun menjantung melonjong, permukaan helaian daun bagian atas rata hingga agak cembung, mengkilat, permukaan helaian daun bagian bawah mencengkung dengan pertulangan daun yang menonjol, panjang daun 6,1-14,6 cm, lebar daun 4-9,4 cm. Warna dasar daun hijau pada kedua permukaannya, bagian atas hijau dengan garis-garis merah jambu kemerahan,

permukaan bagian bawah hijau merah tua keunguan. Tangkai daun hijau merah keunguan, panjang 2,1-6,2 cm, pangkal tangkai daun pada helaian daun agak ke tengah sekitar 0,7-1 cm dari tepi daun bagian bawah.¹⁷



Gambar 1. Daun Sirih Merah

Karakter morfologi daun sirih merah memiliki bentuk daun bervariasi antara daun muda dan daun pada cabang yang akan menghasilkan alat reproduksi (dewasa). Saat muda umumnya mempunyai bentuk daun menjantung-membulat telur dan pada fase dewasa terjadi perubahan bentuk daun dari membulat telur-melonjong.¹⁷

2.1.4 Kandungan ekstrak daun *Piper crocatum*

Hasil uji fitokimia ekstrak daun *Piper crocatum* menunjukkan kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, dan tannin.³

2.1.4.1 Alkaloid

Alkaloid adalah sebuah golongan senyawa basa bernitrogen yang kebanyakan heterosiklik dan terdapat di tumbuhan yang juga memiliki sifat antineoplastik yang ampuh menghambat pertumbuhan sel-sel kanker.¹⁶ Alkaloid dapat menghambat

proliferasi dengan menginhibisi enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2) yang berperan pada pembentukan tumor. Alkaloid juga memiliki sifat sitotoksik dan dapat menginduksi terjadinya apoptosis.¹⁸ Alkaloid ditemukan dapat meningkatkan secara signifikan proses proliferasi sel limpa yang nantinya mampu memproduksi mediator-mediator yang berperan dalam proliferasi limfosit.⁸

2.1.4.2 Flavonoid

Daun *Piper corcatum* mengandung senyawa flavonoid yang merupakan antioksidan yang bersifat antidiabetik, antikanker, antiseptik, antimikrobia dan antiinflamasi.¹⁵ Flavonoid adalah sebuah kelompok senyawa terdiri lebih dari 4.000 senyawa polifenolat yang terdapat pada buah, sayuran, dan berbagai jenis tanaman. Flavonoid berperan dalam inhibisi aktivasi prokarsinogen, inhibisi proliferasi sel kanker, *selective death by apoptosis*, aktivasi respon imun, dan modulasi dari kaskade inflamasi.⁹

2.1.4.3 Saponin

Saponin merupakan glikosida alami yang memiliki sifat farmakologik yang luas termasuk sitotoksik. Saponin merupakan agen antikanker potensial dengan beberapa mekanisme kerja. Penelitian menunjukkan bahwa kandungan saponin pada teh dapat meningkatkan proliferasi limfosit T. Saponin dapat meningkatkan ekspresi dari interleukin (IL)-1, IL-2, IL-12, dan *Tumor Necrosis Factor (TNF)- α* .¹⁹

2.1.4.4 Tannin

Tannin merupakan polifenol larut air yang terdapat pada banyak tanaman. Molekul tannin menunjukkan kemampuan menurunkan aktivitas mutagen. Potensi

antikarsinogenik dan antimutagenik tannin disebabkan oleh sifatnya sebagai antioksidan yang melindungi dari kerusakan oksidatif sel.²⁰ Tannin juga menunjukkan berpengaruh dalam peningkatan monosit dan neutrofil.

2.1.5 Uji Farmakologi

Hasil uji praklinis pada tikus dengan pemberian ekstrak hingga dosis 20g/kgBB, aman dikonsumsi dan tidak bersifat toksik. Pada dosis tersebut dapat menimbulkan efek penurunan kadar glukosa darah tikus sebesar 34,4%. Penurunannya lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian obat antidiabetes mellitus komersial.¹⁶

Penelitian juga menunjukkan bahwa ekstrak daun *Piper crocatum* memiliki efek antiproliferatif sehingga dapat menekan perkembangan sel tumor kanker payudara.¹⁶

2.2 *Salmonella typhi*

2.2.1 Bakteriologi

Salmonellae merupakan bakteri bentuk batang Gram negatif dengan ukuran panjang \pm 2-5 mikron dan lebar \pm 0,5-1,5 mikron. Salmonellae memiliki flagel dan bersifat motil. Tempat tinggal utama dari Salmonellae adalah saluran pencernaan manusia dan hewan. Bakteri ini juga dapat ditemukan di saluran pencernaan burung liar, reptile, dan beberapa serangga.²¹

Salmonellae akan membentuk koloni pada saluran pencernaan dan selanjutnya dieksresikan melalui feses untuk ditransmisikan oleh serangga dan beberapa hewan ke banyak tempat dan umumnya mencemari air. Normalnya,

Salmonellae tidak ditemukan di air sehingga keberadaannya menunjukkan adanya kontaminasi feces. Manusia dan hewan yang mengonsumsi air tercemar itu dapat terinfeksi dan mengulang siklus kontaminasi.²¹

2.2.2 Patogenesis

Manifestasi klinik yang paling sering ditimbulkan oleh infeksi *Salmonella typhi* adalah Demam Tifoid. Salmonella yang tertelan akan mencapai usus halus, kuman akan memasuki saluran limfatik dan menuju ke aliran darah. Salmonella dibawa ke berbagai organ oleh darah. *S. typhi* memperbanyak diri di jaringan limfoid usus dan diekskresikan dalam feces.¹²

Kuman dapat masuk ke dalam kandung empedu, berkembang biak, dan bersama cairan empedu diekskresikan secara intermiten ke dalam lumen usus. Sebagian kuman dikeluarkan melalui feces dan sebagian masuk lagi ke dalam sirkulasi setelah menembus usus, proses ini terjadi secara berulang.

S. typhi merupakan bakteri intraseluler sehingga harus masuk ke dalam sel dendritik atau makrofag untuk menyebabkan infeksi sistemik. Setelah masuk ke dalam makrofag, *S. typhi* menuju vakuola dan membentuk *Salmonella-containing Vacuole* (SCV). Protein SopB pada *S. typhi* mengubah struktur dinding SCV sehingga tidak terjadi fusi dengan lisosom. Gen pada *S. typhi* menghasilkan SPI-2 *Type 3 Secretion System* (T3SS) untuk menghambat proses presentasi antigen pada limfosit sehingga *S. typhi* dapat bertahan hidup. Keberadaan *S. typhi* yang terus menurus di dalam makrofag akan membuat makrofag menjadi hiperaktif dan terjadi pelepasan beberapa mediator inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- α , IFN- β , dan IFN- γ akan memunculkan gejala-gejala dari penyakit.^{22,23}

Makrofag secara hiperaktif menimbulkan reaksi hiperplasia jaringan di plak Peyeri (*S. typhi* intramakrofag menginduksi reaksi hipersensitivitas tipe lambat, hiperplasia jaringan, dan nekrosis organ). Perdarahan saluran cerna terjadi akibat erosi pembuluh darah sekitar plak Peyeri yang sedang nekrosis dan hiperplasia akibat akumulasi limfosit dan monosit di dinding usus.²²

Gejala klinis akan mulai terlihat setelah masa inkubasi selama 10-14 hari.¹² Gejala-gejala tersebut akan berkembang setiap minggunya. Minggu pertama, penderita akan mengalami demam yang meningkat perlahan, kehilangan selera makan, pusing, dan denyut lemah. Minggu kedua, penderita akan menggigil, berkeringat, lemah, delirium, nyeri abdomen, diare, konstipasi, timbul *rose spots* di abdomen dan dada, splenomegali, dan demam akan menjadi remiten yang biasanya muncul pada sore hari (40° C). Minggu ketiga, demam akan menetap, rasa lemas dan lelah yang lebih parah. Jika penderita memiliki prognosis baik maka gejala penderita akan mereda dan kondisi berangsur-angsur membaik. Namun, pada minggu keempat beberapa penderita dengan keadaan umum buruk dapat menderita komplikasi.²⁴

Komplikasi utama demam tifoid adalah perdarahan dan perforasi usus yang biasanya terjadi 2-3 minggu sesudah onset penyakit.²⁵ Angka kematian karena demam tifoid yang sudah terjadi perforasi usus mencapai 10-15%. Penggunaan antibiotik dapat menurunkan risiko ini hingga mencapai 1%.¹²

2.2.3 *Salmonella Typhimurium* sebagai model infeksi pada mencit

S. typhi merupakan patogen yang penting dalam penyakit yang menyerang system retikuloendotelial sehingga menjadi pusat perhatian pada banyak penelitian.

Namun, *S. typhi* terbatas hanya menyerang pada manusia dan tidak dapat digunakan pada hewan model.²⁶ Mencit memiliki TLR 11 untuk melindungi dari infeksi *S. typhi* tetapi sedikit lebih mudah terinfeksi *Salmonella* Typhimurium.²⁷ *S. Typhimurium* pada tikus menyerupai gambaran fase akut demam tifoid pada manusia yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*.²⁸

Enterokolitis dan gastroenteritis merupakan manifestasi utama pada manusia yang terjadi oleh karena infeksi *Salmonella* Typhimurium.²⁸ Waktu inkubasinya adalah 8-48 jam, setelah periode ini berlalu maka akan muncul gejala seperti mual, nyeri kepala, muntah, dan diare hebat dengan adanya leukosit pada feses. Demam yang terjadi pada mencit biasanya berlangsung 2-3 hari.¹²

2.3 Limfosit

Sel darah putih merupakan sel dari pertahanan tubuh manusia terhadap penyakit infeksi atau serangan sel asing. Berdasarkan morfologi dan fungsinya, sel darah putih dibagi menjadi sel polimorfonuklear dan sel mononuclear. Limfosit adalah sel darah putih mononuklear selain monosit yang berperan dalam sistem imun. Limfosit dapat secara spesifik mengenal dan secara selektif berespon terhadap agen asing serta sel kanker. Terdapat dua tipe dari limfosit yaitu limfosit B dan limfosit T. Limfosit B memproduksi antibodi yang digunakan untuk menyerang bakteri, virus, dan toksin. Limfosit T berperan dalam menghancurkan sel-sel lain dalam tubuh yang sudah terinfeksi organisme lain atau menjadi kanker.²⁹

2.3.1 Limfosit B

Prekursor limfosit B pertama kali ditemukan di dalam sel hepar pada saat proses embriogenesis. Prekursor limfosit B berdiferensiasi menjadi limfosit B berlangsung di sumsum tulang tanpa melalui timus. Limfosit B mengalami proses apoptosis pada sel-sel yang membawa reseptor antigen yang terdapat pada sel-sel di tubuh manusia untuk mencegah terjadinya penyakit autoimun.³⁰

Antigen merangsang limfosit B untuk berubah menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Setelah berikatan dengan antigen yang telah diproses dan disajikan oleh sel penyaji antigen, sebagian besar limfosit B berdiferensiasi menjadi sel plasma aktif sementara yang lain menjadi sel memori yang dorman.²⁹

2.3.1.1 Aktivasi Limfosit B

Limfosit B dapat diaktifkan limfosit T melalui jalur T dependen dan jalur T independen. Jalur T dependen dimulai dengan ikatan antara antigen dengan *membrane immunoglobuline* (mIg). Setelah antigen berikatan dengan mIg, limfosit B memakan antigen, memproses dan mengekspresikan epitope antigen di celah *Major Histocompatibility Complex* (MHC) dan mempresentasikannya ke limfosit T. Sel limfosit T kemudian akan memodulasi fungsi limfosit B dengan memproduksi sejumlah sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-6, IL-2, dan IFN- γ . Sitokin-sitokin tersebut akan meningkatkan proliferasi limfosit B dan diferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Aktivasi limfosit B oleh antigen memerlukan bantuan sel T-helper. Ikatan antigen dengan mIg pada limfosit B tidak akan menginduksi proliferasi dan diferensiasi tanpa adanya interaksi dengan TCR.³¹

Limfosit B pada keadaan tertentu juga dapat memberikan respon dan berproliferasi melalui mekanisme yang tidak memerlukan limfosit T atau jalur T independen. Antigen dengan epitope yang berulang dan panjang memungkinkan terjadinya ikatan silang dengan reseptor immunoglobulin pada permukaan limfosit B.³¹

2.3.2 Limfosit T

Limfosit T merupakan jenis limfosit yang paling banyak pada sirkulasi darah yaitu sebesar 65-80%. Limfosit T terletak pada bagian dalam limfonodi di daerah subkortikal. Usia hidup limfosit T dapat mencapai bulan hingga tahun.³⁰

Limfosit T imatur dipersiapkan dalam timus untuk memperoleh reseptor. Limfosit hanya dapat menjadi matur bila reseptornya tidak berinteraksi dengan peptide sel tubuh sendiri. Timus melindungi agar limfosit tidak berkontak dengan antigen sendiri. Sama seperti limfosit B, limfosit T yang memiliki reseptor antigen sel-sel tubuh akan mengalami apoptosis.³¹

Limfosit T memiliki dua fungsi yaitu:

1. Mengendalikan respon imun dan inflamasi melalui interaksi antar sel dengan menghasilkan sitokin.³²
2. Mematikan sel yang terinfeksi virus, sel asing, dan sel tumor.³²

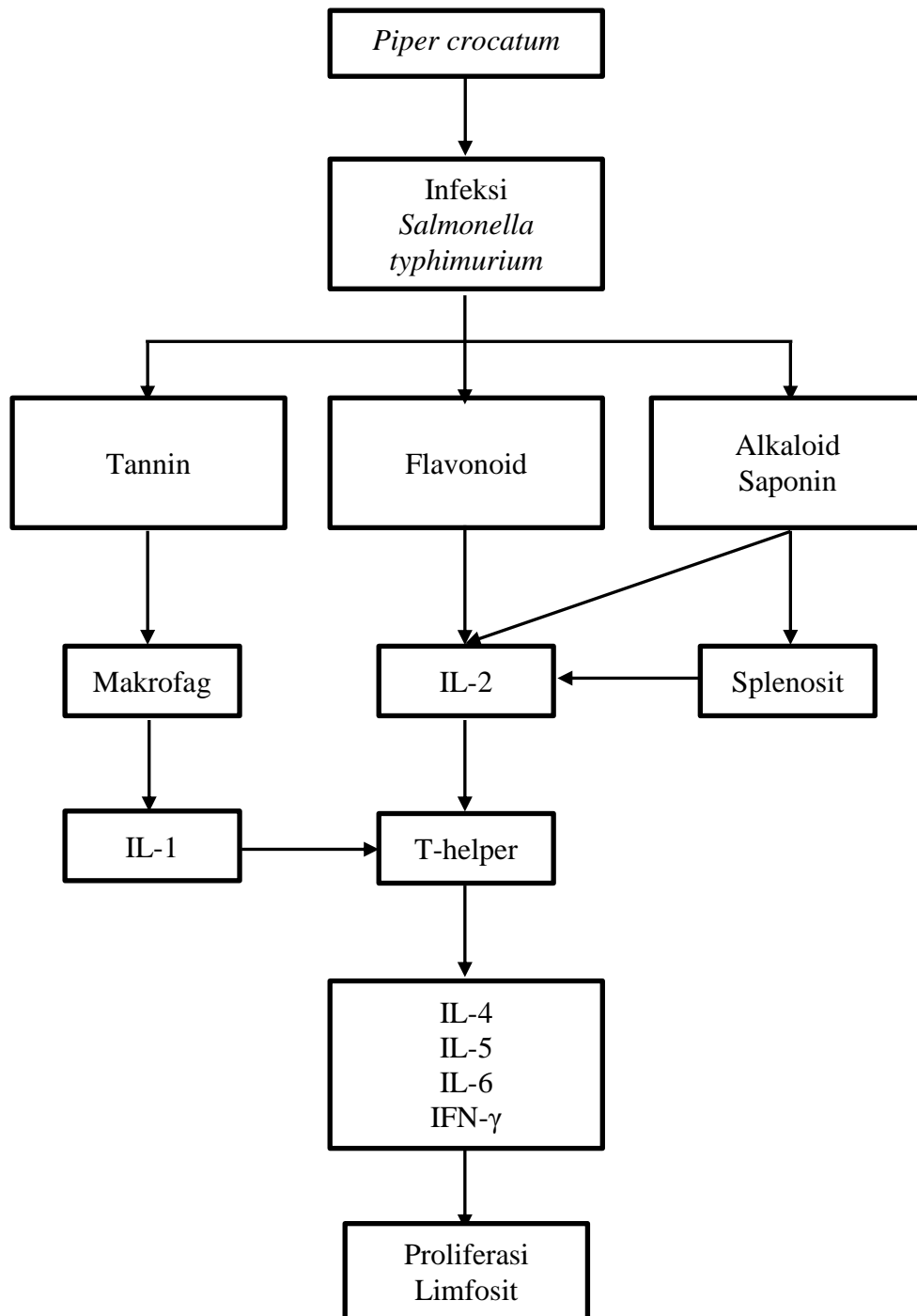
2.3.2.1 Aktivasi Limfosit T

Aktivasi dari limfosit T merupakan tahap yang penting dan kritis dalam perkembangan system imun dan memerlukan interaksi kompleks antara *T cell receptor* (TCR), ko-reseptor, dan molekul aksesoris pada permukaan sel limfosit T. Interaksi antara TCR dengan antigen yang dibawakan oleh MHC memberikan

pengenalan antigen dan memulai persinyalan intraselular yang dibantu oleh koreseptor seperti CD4 dan CD8.³³

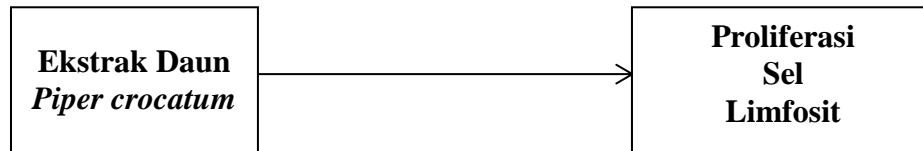
Proses pengaktivasian limfosit T memerlukan 2 sinyal. Sinyal pertama merupakan hasil dari interaksi antigen-MHC dengan TCR untuk antigen tersebut. Ketika TCR berinteraksi dengan kompleks MHC, protein CD4 pada permukaan sel T-helper juga berinteraksi dengan protein MHC kelas 2. Sinyal kedua dihasilkan dengan interaksi antara protein B7 pada *Antigen-Presenting Cell* (APC) dengan protein CD28 pada permukaan sel T-helper. Ketika sinyal kedua ini terjadi maka sel T-helper akan memproduksi IL-2 untuk memulai proses proliferasi limfosit.³⁰

2.6 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

2.8.1 Hipotesis Mayor

Pemberian ekstrak daun *Piper crocatum* akan berpengaruh dalam meningkatkan proliferasi limfosit limpa mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella* Typhimurium.

2.8.2 Hipotesis Minor

- 1) Terdapat perbedaan pada proliferasi limfosit limpa mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella* Typhimurium antara kelompok yang tidak diberi ekstrak daun *Piper crocatum* dengan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun *Piper crocatum* dosis 10 mg/mencit/hari.
- 2) Terdapat perbedaan pada proliferasi limfosit limpa mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella* Typhimurium antara kelompok yang tidak diberi ekstrak daun *Piper crocatum* dengan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun *Piper crocatum* dosis 30 mg/mencit/hari.
- 3) Terdapat perbedaan pada proliferasi limfosit limpa mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella* Typhimurium antara kelompok yang tidak diberi

ekstrak daun *Piper crocatum* dengan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun *Piper crocatum* dosis 100 mg/mencit/hari.

- 4) Terdapat perbedaan pada proliferasi limfosit limpa mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella* Typhimurium antar kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun *Piper crocatum* dosis 10 mg/mencit/hari, 30 mg/mencit/hari, dan 100 mg/mencit/hari.