

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sirih merah

Sirih merah merupakan salah satu tanaman yang sudah dikenal luas di Indonesia. Sirih merah selain dimanfaatkan sebagai tanaman hias, juga dimanfaatkan sebagai tanaman obat terutama bagian daunnya. Nama ilmiahnya adalah *Piper crocatum* Ruiz and Pav. Sedangkan untuk nama daerah tanaman sirih yaitu suruh, sedah (Jawa), ranub (Aceh), cambai (Lampug), seureuh (Sunda) dan base (Bali).¹² Kedudukan sirih merah dalam taksonomi tumbuhan di klasifikasikan sebagai berikut:

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

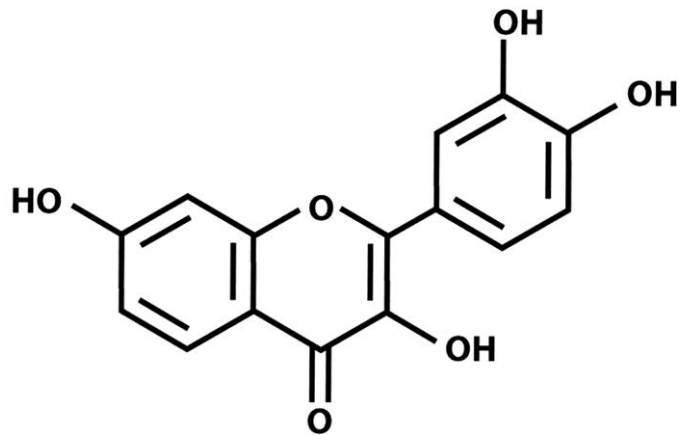
Sirih merah merupakan tanaman yang tumbuh menjalar. Batangnya bulat berwarna hijau keunguan dan tidak berbunga. Daunnya bertangkai membentuk jantung dengan bagian atas meruncing, bertepi rata, dan permukaannya mengkilap atau tidak berbulu. Panjang daunnya bisa mencapai 15-20 cm. Warna daun bagian

atas hijau bercorak warna putih keabu-abuan. Bagian bawah daun berwarna merah hati cerah. Daunnya berlendir, berasa sangat pahit, dan beraroma wangi khas sirih. Batangnya bersulur dan beruas dengan jarak buku 5-10 cm.^{1,13,14} Dalam daun sirih merah terkandung senyawa fitokimia yakni minyak atsiri, alkaloid, saponin dan flavonoid.¹⁵



Gambar 1. Daun sirih merah

Senyawa-senyawa flavonoid adalah senyawa-senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon, terdiri dari dua cincin benzena yang dihubungkan menjadi satu oleh rantai linier yang terdiri dari tiga atom karbon. Senyawa-senyawa flavonoid adalah senyawa 1,3 diaril propana, senyawa isoflavonoid adalah senyawa 1,2 diaril propana, sedangkan senyawa-senyawa neoflavonoid adalah 1,1 diaril propana. Flavonoid memiliki manfaat sebagai antioksidan, hepatoprotektif, antibakterial, antivirus, antikanker dan antiinflamasi.¹⁶



Gambar 2. Struktur dasar flavonoid

2.2 Sistem Imun

Sistem imun adalah semua mekanisme yang digunakan tubuh untuk melindungi dan mempertahankan keutuhan tubuh dari bahaya yang menyerang tubuh. Sel dan molekul yang bertanggungjawab dalam imunitas adalah sistem imun, dan keseluruhan sistem yang mengatur respon terhadap pengenalan substansi asing disebut dengan respon imun.^{17,18}

Tugas dasar sistem imunitas tersebut antara lain adalah membedakan “dirinya sendiri” (seluruh sel di dalam tubuh) dengan “agen asing” (bakteri, virus, toksik, jamur, serta jaringan asing). Sistem imun terdiri dari sistem imun spesifik dan sistem imun nonspesifik, keduanya berperan terutama dalam proses fagositosis.

a. Sistem imun non spesifik

Sistem ini merupakan pertahanan pertama melawan infeksi. Komponen sistem imun nonspesifik (*Innate Immunity*) yaitu :

1. Hambatan fisika dan kimia yang terdiri dari kulit, lapisan mukosa, dan enzim.
2. Protein darah seperti komplemen
3. Sel fagositosis (makrofag, neutrofil) dan *natural killer cells*.¹⁸

Dalam sistem imun nonspesifik ada yang dikenal sel fagositosis yaitu neutrofil dan makrofag yang memiliki protein membran plasma *toll-like receptors* (TLR) untuk memicu fagositosis. Apabila karbohidrat yang biasanya terdapat pada dinding sel bakteri dan materi lain yang dianggap sebagai substansi asing masuk ke dalam tubuh maka akan mengaktifkan sistem imun nonspesifik. *Toll-like receptors* tersebut sebagai sensor yang mengenali dan mengikat penanda-penanda di bakteri sehingga sistem imun nonspesifik mengetahui substansi asing yang masuk ke dalam tubuh merupakan musuh yang harus dimusnahkan. Reseptor ini berfungsi sebagai pemicu fagosit untuk menelan, menghancurkan mikroorganisme dan memicu fagosit mengeluarkan mediator peradangan.¹⁹

b. Sistem imun spesifik

Sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda asing yang dianggap asing bagi dirinya. Sistem imun spesifik (adaptif) ini terdapat dua tipe, yaitu *cell mediated immunity* dan *humoral mediated immunity*. Sistem imun spesifik dapat bekerja tanpa bantuan sistem imun non spesifik, tetapi pada umumnya terjadi kerjasama yang baik antara antibodi, komplemen dan fagosit dengan sel-T makrofag. Sistem imun spesifik hanya dapat menghancurkan antigen yang telah dikenalnya.²⁰

2.3 Makrofag

Makrofag merupakan sel fagosit mononuklear yang utama di jaringan dalam proses fagositosis terhadap mikroorganisme dan kompleks molekul asing lainnya. Makrofag berasal dari sel prekursor dari sumsum tulang, dari promonosit yang akan

membelah menghasilkan monosit yang beredar dalam darah. Monosit yang telah meninggalkan sirkulasi akan mengalami perubahan-perubahan untuk kemudian menetap di jaringan sebagai makrofag.^{7,21}

Makrofag mempunyai beberapa fungsi yaitu sebagai fagosit professional dengan fungsi utama menghancurkan serta fungsi yang lain yaitu sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC) yang berfungsi menyajikan antigen kepada limfosit. Sebagai fagosit makrofag mampu menghancurkan antigen dalam fagolisosom serta juga melepaskan berbagai enzim dan isi granula ke luar sel yang bekerjasama dengan sitokin seperti *Tumor Nekrosis Factor* (TNF) dalam membunuh organisme patogen.²¹

Makrofag sebagai sel fagosit mampu membunuh kuman melalui dua mekanisme, yaitu :

1. Proses oksidatif

Proses ini terjadi karena berupa peningkatan penggunaan oksigen, meningkatnya proses *hexose monophosphate shunt* (HMPS), meningkatnya produksi *hydrogen peroxide* (H₂O₂) dan produksi beberapa senyawa lain yang dapat saling bereaksi. Reaksi-reaksi ini menghasilkan metabolit yang toksik sehingga mampu digunakan untuk membunuh kuman.²²

2. Proses non oksidatif

Proses ini berlangsung dengan bantuan berbagai protein seperti *hydrolytic enzyme*, *defensins* (*cationic protein*), *lysozyme*, *lactoferrin* dan *nitric oxide synthase* (NOS). Pada aktivitas *nitric oxide synthase* (NOS) diperlukan bantuan

IFN γ dan TNF α tipe I yang dapat meningkatkan produksi NO dari makrofag di organ limfe.²²

2.3.1 Fase-fase proses fagositosis makrofag

Makrofag mampu menelan antigen yang berbentuk partikel maupun larut, kemudian memprosesnya dengan cara degradasi, denaturasi dan selanjutnya menyajikan fragmen-fragmen antigen tersebut ke sel T. Proses fagositosis berlangsung dalam beberapa tahap, yaitu :

1. Kemotaksis

Kemotaksis adalah gerakan fagosit ke tempat infeksi sebagai respon terhadap berbagai faktor seperti produk bakteri dan faktor biokimiawi yang lepas pada aktivasi komplemen.^{7,21}

2. Adhesi

Adhesi merupakan proses perlekatan membran plasma fagosit dengan permukaan mikroorganisme. Makrofag dengan mudah memfagosit bakteri jika dilapisi terlebih dahulu dengan protein plasma (opsonin) yang mendukung adhesi.^{7,21}

3. Penelanan (ingesti)

Proses ini terjadi karena fagosit membentuk tonjolan pseudopodi pada membrane plasma, kemudian membentuk kantung yang akan mengelilingi bakteri pada saat mereka di makan. Bakteri kemudian akan terkurung dalam kantung yang disebut fagosom.^{7,21}

4. Degranulasi

Pada saat fagosom masuk ke sitoplasma, makan akan mengalami fusi dengan lisosom dan membentuk fagolisosom, sehingga terjadi pembunuhan mikroba oleh enzim lisosom pada fagolisosom dan terjadi pembunuhan oleh ROS dan NO. Dalam beberapa detik setelah terjadinya fusi akan berlangsung degranulasi dan pembunuhan (*killing*).^{7,21}

2.4 Nitrit Oksida (NO)

Nitrit oksida adalah produk yang dihasilkan oleh makrofag yang berfungsi sebagai pembunuh patogen intrasel melalui jalur *Reactive Nitrogen Intermediate* (RNI). Proses produksi nitrit oksida diawali mulai dari terpajannya makrofag oleh lipopolisakarida dari bakteri sehingga jalur produksi RNI terinduksi. Jalur produksi RNI dimulai dari proses perubahan L-arginin menjadi L-citrulin yang membutuhkan *flavin adenine dinucleotidase* (FAD), *flavin mononucleotidase* (FMN), NADPH, dan biopretin yang tereduksi (BH₄) lalu dengan bantuan enzim *nitric oxide synthase* (NOS) proses ini menghasilkan molekul NO yang dapat teroksidasi menjadi senyawa RNI seperti *dinitrogen trioxide* (N₂O₃). Dan *dinitrogen tetraoxide* (N₂O₄). Makrofag yang teraktifasi oleh sitokin IFN, TNF, IL-1, IL2 dan lipid A dari lipopolisakarida bakteri dengan bantuan iNOS akan terinduksi untuk membentuk NO dari precursor L-arginin.^{23,24}

NADPH oksidase dan iNOS dapat bersinergi membentuk molekul antimikroba yang potensial. NADPH oksidase mengkatalisis molekul O₂ menjadi O₂⁻ yang dapat dimetabolisir menjadi ROI seperti H₂O₂ yang sangat toksik, iNOS

mengkatalisir L-arginin menjadi sitrulin dan NO yang selanjutnya dapat dimetabolisir menjadi *reactive nitrogen intermediates* (RNI).²⁵ NOS terdiri dari tiga bentuk isoform yang dibedakan atas pola ekspresi dan kebutuhan kalsium yaitu: *neural nitric oxide synthase* (nNOS), *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS).^{26,27,28}

Respon imun Th1 yang didominasi oleh IFN, TNF dan IL-12 bersma NO merupakan efektor terhadap patogen.

2.5 *Salmonella typhimurium*

Salmonella typhimurium merupakan bakteri berbentuk batang, gram negatif, anaerob, serta fakultatif intraseluler. Kuman ini sering bersifat patogen pada manusia. *Salmonella typhimurium* termasuk dalam kelompok *enterobacteriaceae*.^{29,30}

Penyakit yang di sebabkan oleh *Salmonella typhimurium* antara lain: *acute intestinal inflammation* dengan manifestasi klinis seperti diare, dan *vomiting*. Salah satu karakter virulensi dari *Salmonella typhimurium* adalah mampu menginvasi sel-sel epitel intestinal, kemudian menembus barrier epitel, makrofag.^{29,30}

2.6 Respon imun tubuh terhadap infeksi *Salmonella typhimurium*

Salah satu ciri bakteri intraseluller fakultatif adalah dapat hidup bahkan berkembangbiak dalam fagosit. Karena bakteri ini menemukan tempat untuk bersembunyi sehingga tidak terjangkau oleh antibodi dalam sirkulasi, maka untuk

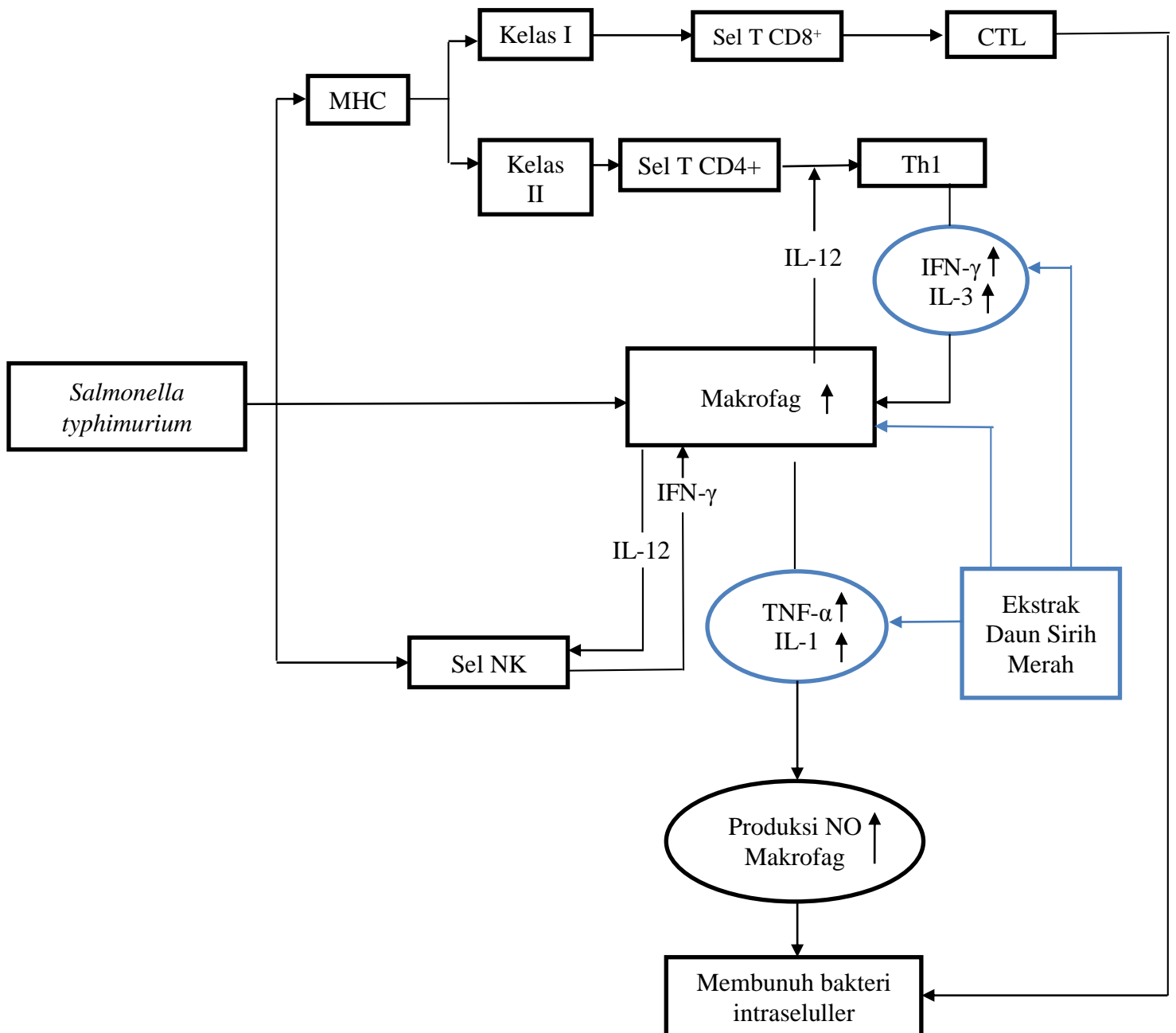
mengatasinya diperlukan mekanisme respon imun yang berbeda dengan respon imun terhadap bakteri ekstraseluler.^{7,21}

Respon imun tubuh terhadap *Salmonella typhimurium* meliputi sistem imun natural dan sistem imun adaptif. Respon imun natural dimulai dengan pengenalan komponen bakteri seperti lipopolisakarida dan DNA, lalu selanjutnya diikuti oleh pengambilan serta penghancuran bakteri oleh fagosit. Peran ini dikerjakan oleh makrofag, sel NK, dan neutrofil. Selanjutnya adapula pengeluaran mediator inflamasi yang sangat berfungsi untuk memperkuat respon imun makrofag yang mensekresi IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL15, IL-18, dan TNF α . Makrofag juga mengeluarkan ROI dan RNI yang mampu meningkatkan mekanisme membunuh bakteri. Nitrit oksida merupakan respon terhadap bakteri intraseluler seperti *Salmonella thypimurium*.^{22,31}

2.7 Efek sirih merah terhadap sistem imun

Sirih merah mengandung senyawa flavonoid, alkaloid dan tanin. Flavonoid yang terkandung dalam daun sirih merah antara lain flavonol, flavanon, isoflavon, auron, dan *catechin*.³ Flavonoid diketahui dapat mempengaruhi respon imun, salah satunya dengan cara mengaktivasi sel NK untuk merangsang produksi IFN- γ .³² IFN- γ akan mengaktivasi makrofag dan meningkatkan aktivitas bakterisidalnya.³³ Selain itu, diketahui bahwa senyawa flavonoid dapat meningkatkan aktivitas IL-2 dan proliferasi limfosit.³⁴ IL-2 sendiri berperan penting dalam proliferasi sel T dan sel B serta mempengaruhi fungsi makrofag dan sel NK.³⁵

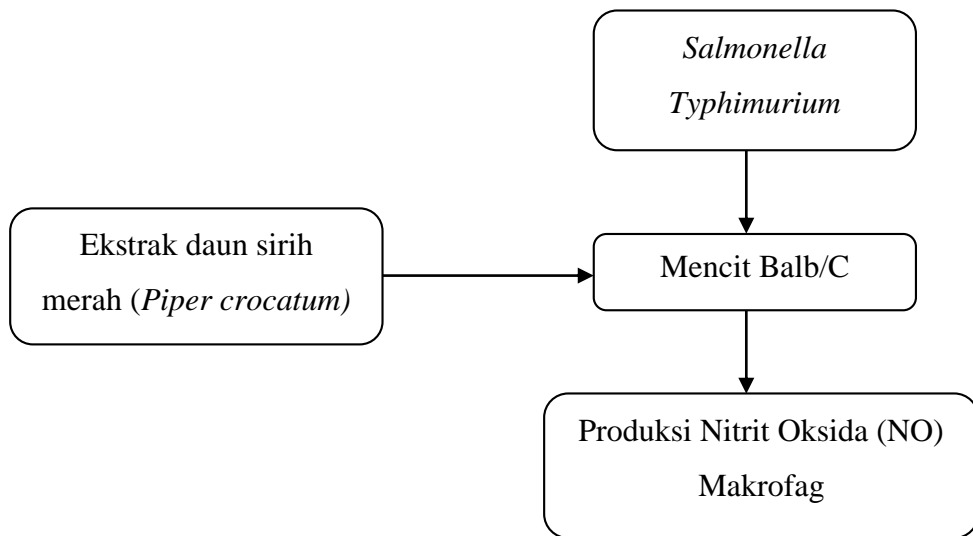
2.8 Kerangka teori



Ket : ——— : Pengaruh ekstrak daun sirih merah

Gambar 3. Kerangka Teori

2.9 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.10 Hipotesis

2.10.1 Hipotesis Umum

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dosis bertingkat produksi Nitrit Oksida (NO) makrofag mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.

2.10.2 Hipotesis Khusus

1. Terdapat perbedaan produksi Nitrit Oksida (NO) makrofag mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* antara kelompok yang diberi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dosis 10 mg/hari/mencit dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak daun sirih merah.
2. Terdapat perbedaan produksi Nitrit Oksida (NO) makrofag mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* antara kelompok yang diberi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dosis 30 mg/hari/mencit dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak daun sirih merah.
3. Terdapat perbedaan produksi Nitrit Oksida (NO) makrofag mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* antara kelompok yang diberi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dosis 100 mg/hari/mencit dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak daun sirih merah.
4. Terdapat perbedaan produksi Nitrit Oksida (NO) makrofag mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* antar kelompok perlakuan dengan masing-masing dosis.