

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Penelitian

Sistem imun tubuh merupakan salah satu sistem pertahanan tubuh untuk memproteksi tubuh dari senyawa asing. Berbagai macam jenis sel dan molekul mampu dihasilkan oleh sistem imun untuk mendeteksi dan mengeliminasi berbagai senyawa atau materi yang bersifat asing dan tidak diinginkan (Saroj *et al.*, 2012).

Studi mengenai struktur dan fungsi mengenai sistem imun dikenal sebagai imunologi. Imunologi sebenarnya didapatkan dari studi awal mengenai obat dan adanya infeksi yang menyebabkan penyakit. Sistem imun dapat diklasifikasikan menjadi 2 jenis yaitu sistem imun alamiah dan sistem imun didapat (Saroj *et al.*, 2012).

Sistem imun alamiah terdiri dari rangkaian pertahanan misalnya fungsi barrier, sitokin, komplemen, fagosit, dan sel NK (*Natural Killer*). Sistem ini bertanggung jawab terhadap adanya respon non spesifik terhadap patogen ataupun cedera. Respon yang dihasilkan dari sistem imun alamiah adalah respon secara umum, tidak meninggalkan memori, dan mampu menjaga organisme agar tetap sehat (Saroj *et al.*, 2012).

Sementara itu, respon yang dihasilkan dari sistem imun didapat diantaranya adalah respon spesifik, melibatkan memori, dan unik pada setiap vertebrata. Sistem imun didapat dapat diklasifikasikan menjadi 2 yaitu sistem humoral dan seluler. Sistem humoral melibatkan proliferasi dari sel limfosit B hingga menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi, sementara sistem seluler dimediasi oleh sel limfosit T, dimana bentuk sel predominannya adalah sel pembantu T (Th) dan sel T sitotoksik (Saroj *et al.*, 2012).

Makrofag merupakan salah satu komponen penting pada sistem imun alamiah. Makrofag mampu mengenali, menginternalisasi, dan menghancurkan senyawa endogen berbahaya ataupun substansi asing dan juga bertindak sebagai pengurai. Makrofag juga mampu mengikat patogen secara langsung ataupun mengenali patogen sebagai senyawa asing setelah patogen tersebut mengalami proses komplemen maupun pelapisan oleh antibodi (Elomaa *et al.*, 1998). Selain itu, berbagai macam peranan dimainkan oleh makrofag dalam menjaga pertahanan sel host, serta dalam menjaga proses fisiologis secara normal misalkan dalam memperbaiki jaringan (Elomaa *et al.*, 1998), mempengaruhi homeostasis, dan mempengaruhi pertumbuhan otak (Wynn, Chawla and Pollard, 2013). Namun pada beberapa kasus tertentu, terjadi peristiwa defisiensi primer dari fungsi makrofag meskipun hal ini relatif jarang terjadi. Makrofag bahkan dapat berkontribusi dan memainkan peran utama pada banyak proses penyakit. Beberapa penyakit diantaranya adalah penyakit inflamasi kronis seperti silikosis asbetosis dan reumatoid arthritis, penyakit metabolik seperti aterosklerosis dan *alzheimer*, dan infeksi seperti pada penyakit AIDS dan tuberkulosis. Partisipasi makrofag pada proses patologi diantaranya adalah melalui produksi produk sekretori atau terjadi perubahan pada fenotip fungsional yang mengakibatkan perubahan ekspresi pada reseptor (Bowdish and Gordon, 2009).

Selain makrofag, salah satu komponen yang dibutuhkan dalam sistem imun alamiah yaitu neutrofil (Kobayashi *et al.*, 2005). Neutrofil dikenal karena mampu bertindak sebagai sel fagosit, dan berbagai macam enzim dapat dilepaskan dari granul neutrofil, sehingga memicu pembentukan *Reactive Oxygen Intermediates* (ROI) (Mantovani *et al.*, 2011). Senyawa *Reactive Oxygen Intermediates* (ROI) ini mampu bertindak sebagai antibakteri. Berbagai senyawa antiinflamasi juga mampu diproduksi

oleh neutrofil, sehingga dapat mengurangi keparahan inflamasi. Neutrofil juga mampu mempengaruhi berbagai macam proses lainnya seperti mempengaruhi aktivasi berbagai macam *Toll Like Receptor* (TLR), mempengaruhi pembentukan *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs), dan mempengaruhi penyebaran sitokin turunan neutrofil (Mantovani *et al.*, 2011). Kadar normal neutrofil pada tubuh seseorang bila dihitung menggunakan *Absolute Neutrophil Count* yaitu diatas  $1,5 \times 10^9/L$  (Boxer and Dale, 2002). Persentase neutrofil mencapai 60 - 70% di dalam darah (Gartner and Hiatt, 2012). Salah satu penyakit yang berhubungan dengan jumlah neutrofil adalah neutropenia. Neutropenia didefinisikan sebagai penurunan angka *Absolute Neutrophil Count* (ANC). Neutropenia dapat dibedakan menjadi 3 jenis berdasarkan jumlah neutrofilnya, yaitu lemah, moderat, dan ganas. Sementara itu, berdasarkan penyebabnya maka neutropenia dapat diklasifikasikan menjadi 2 yaitu faktor intrinsik dari kelainan proses proliferasi dan maturasi sel mieloid dan induk serta adanya faktor ekstrinsik yang mempengaruhi sel mieloid pada sumsum tulang. Pasien neutropenia dapat mengalami infeksi dari organisme endogen pasien tersebut, misalkan dari flora normal di daerah *Gastrointestinal Tract*, kulit ataupun mulut dan orofaring (Boxer and Dale, 2002).

Suatu proses yang dapat mengubah sistem imun suatu organisme dengan mempengaruhi fungsinya didefinisikan sebagai imunomodulasi (Wesley, Nadar and Chidambaranathan, 2013). Senyawa yang mampu memodulasi sistem imun dikenal sebagai imunomodulator (Saroj *et al.*, 2012). Imunomodulator dapat diklasifikasikan menjadi 3 jenis yaitu imunoadjuvan, immunosupresan, dan imunostimulan (Saroj *et al.*, 2012).

Peningkatan resistensi tubuh terhadap infeksi dapat dihasilkan oleh imunostimulan. Senyawa ini mampu bertindak pada sistem imun alamiah dan didapat. Sistem imun dapat dipotensiasi oleh imunostimulan dengan

cara meningkatkan level respon imun pada organisme sehat, sementara pada individu yang sakit imunostimulan digunakan sebagai terapi imunoterapi (Saroj *et al.*, 2012).

Respon imun sebagai jawaban atas terjadinya infeksi dapat dipengaruhi oleh senyawa tertentu yang diisolasi dari tanaman. Berbagai macam keuntungan dari penggunaan isolat tanaman tersebut dalam fungsinya memodulasi fungsi imun diantaranya adalah menjaga kesehatan melalui fungsi imunitas dan menstimulasi, mensupresi ataupun menghapus beberapa respon imun tertentu. Beberapa efek pada *Antigen-presenting Cells* (APC), Limfosit T dan B mampu dimodulasi oleh senyawa hasil isolasi tanaman tersebut melalui interaksi seluler dan molekuler. Adanya identifikasi dari efek imunomodulasi pada tanaman mampu mengarah pada penemuan komponen baru yang dapat memperbaiki senyawa imunoterapi ataupun vaksin yang telah ada sekarang. Selain itu obat – obat imunomodulatori yang berisi isolat tanaman tersebut dapat berguna pada daerah-daerah tertentu dimana terjangkau suatu wabah penyakit dan akses untuk pengobatan terbatas, sehingga adanya obat ini mampu bertindak sebagai alternatif dengan biaya yang lebih murah namun juga dapat meningkatkan kondisi kesehatan melalui peningkatan imunitas protektif (Patel, 2012).

Tanaman putri malu (*Mimosa pudica* L.) merupakan tanaman yang mampu tumbuh di beberapa daerah. Berbagai macam efek farmakologis yang dapat dihasilkan oleh tanaman putri malu diantaranya adalah: (1) menyembuhkan luka, (2) analgesik dan antiinflamasi, (3) antimikroba, (4) antikonvulsan, (5) antidiare, (6) antifertilitas, (7) antioksidan, (8) antimalaria, (9) hepatoprotektif, (10) anticacing, (11) hipolipidemia, (12) antiulser, (13) antiracun dan (14) antiasma (Joseph, George and Mohan, 2013). Selain itu, ternyata tanaman *Mimosa pudica* L. juga mampu

memberikan efek sedasi pada penelitian menggunakan mencit. Dosis terbesar yang memberikan efek sedasi adalah 600 mg/kgBB (Soegianto, Tamayanti, dan Hadisoewignyo, 2013).

Hasil skrining fitokimia awal dari ekstrak daun *Mimosa pudica* L. menunjukkan adanya beberapa komponen bioaktif yaitu alkaloid, terpenoid, flavonoid, glikosida, saponin, tanin, fenol, dan kumarin (Joseph, George and Mohan, 2013). Beberapa jenis flavonoid dimiliki oleh tanaman *Mimosa pudica* L., diantaranya adalah apigenin dan isokuersetin (Durga, Nathiya and Devasena, 2014). Imunomodulasi merupakan salah satu fungsi yang dapat dihasilkan dari salah satu senyawa flavonoid, yaitu apigenin. Enzim beta glukuronidase mampu dihambat oleh beberapa flavonoid diantaranya adalah apigenin, kaempferol, luteolin dan kuersetin sehingga dapat mempengaruhi pelepasan lisozim dari neutrofil (Durga, Nathiya and Devasena, 2014). Enzim  $\beta$ -glukuronidase ternyata merupakan suatu enzim yang merupakan bagian dari berbagai macam enzim yang mampu dilepaskan oleh neutrofil. Enzim beta glukuronidase dan elastase memiliki peran pada *periodontal disease*. Beta glukuronidase adalah enzim hidrolase yang mampu mendegradasi substansi glikosaminoglikan pada jaringan konektif (Sakalauskiene *et al.*, 2005). Pada penelitian lain didapati bahwa terdapat hubungan antara peningkatan enzim ini dengan proses degranulasi neutrofil pada cairan saliva dan kondisi lesi periodontis. Terdapat perbedaan bermakna dari proses degranulasi neutrofil berdasarkan aktivitas beta glukuronidase yang terinduksi oleh *zymosan* dan *Escherichia coli* pada pasien gingivitis dan periodontis (Sakalauskiene *et al.*, 2005). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa beberapa senyawa flavonoid mampu bertindak sebagai senyawa imunomodulator dari gen proinflamasi yang mampu menurunkan reaksi inflamasi dan mempengaruhi kadar mRNA. Enzim COX-2 pada makrofag yang diinduksi LPS mampu dihambat oleh

flavonoid lainnya diantaranya genistein, apigenin, kaempferol, katekin, dan mirisetin (Durga, Nathiya and Devasena, 2014).

Pada penelitian terdahulu, uji efek imunomodulasi dari tanaman *Mimosa pudica* L. dengan menggunakan metode hemaglutinasi sebagai pengujian respon humoral yang menggunakan *Sheep Red Blood Cell* (SRBC) *delayed hypersensitivity* telah dilakukan. Pada penelitian tersebut juga diuji efek antiinflamasi dari ekstrak etanol tanaman *Mimosa pudica* L. menggunakan metode *plethysmometer*. Dosis ekstrak *Mimosa pudica* L. yang diuji pada penelitian tersebut adalah 200mg/kgBB dan 400mg/kgBB. Dari penelitian tersebut ternyata didapati bahwa ekstrak etanol *Mimosa pudica* L. mampu memberikan efek antiinflamasi dan aktivitas imunomodulatori (Wesley, Nadar and Chidambaranathan, 2013).

Namun, penelitian mengenai efek imunomodulasi dari ekstrak *Mimosa pudica* L. yang mempengaruhi jumlah sel makrofag dan neutrofil belum pernah dilakukan. Pada penelitian kali ini, dilakukan pengamatan terhadap pengaruh ekstrak etanol *Mimosa pudica* L. terhadap jumlah makrofag dan neutrofil. Pengujian jumlah makrofag dan neutrofil dilakukan dengan mengambil sampel darah dan cairan intraperitoneal dari hewan coba. Sampel darah hewan coba diambil untuk diamati jumlah sel neutrofilnya sementara sampel cairan intraperitoneal diambil untuk diamati jumlah makrofagnya. Penghitungan jumlah sel makrofag dilakukan dengan metode kamar hitung menggunakan alat hemositometer dan pewarna *Turk* serta diamati menggunakan mikroskop. Sementara untuk penentuan jumlah sel neutrofil, sampel darah diuji menggunakan alat *Hematology Analyzer*. Berdasarkan hipotesis awal, jumlah sel makrofag dan neutrofil dapat ditingkatkan dengan pemberian ekstrak *Mimosa pudica* L. pada tikus yang diinduksi oleh *Staphylococcus aureus*.

## **1.2. Rumusan Masalah Penelitian**

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol *Mimosa pudica* L. terhadap jumlah sel neutrofil pada tikus galur Wistar yang telah diinduksi *Staphylococcus aureus*?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol *Mimosa pudica* L. terhadap jumlah sel makrofag pada tikus galur Wistar yang telah diinduksi *Staphylococcus aureus*?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh pemberian ekstrak etanol putri malu (*Mimosa pudica* L.) terhadap jumlah sel makrofag dan neutrofil pada tikus galur Wistar yang diinduksi oleh suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*.

## **1.4. Hipotesis Penelitian**

1. Pemberian ekstrak etanol herba putri malu (*Mimosa pudica* L.) dapat menghasilkan jumlah sel neutrofil yang lebih tinggi pada tikus galur Wistar yang telah diinduksi *Staphylococcus aureus*.
2. Pemberian ekstrak etanol herba putri malu (*Mimosa pudica* L.) dapat menghasilkan jumlah sel makrofag yang lebih tinggi pada tikus galur Wistar yang telah diinduksi *Staphylococcus aureus*.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini agar bisa menjadi penelitian dasar mengenai pengembangan *Mimosa pudica* L. sebagai senyawa imunostimulan dan nantinya dapat digunakan sebagai bahan pengembangan obat untuk penyakit yang berkaitan dengan imunomodulator di masa mendatang.