

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mekanisme pertahanan tubuh merupakan cara untuk melindungi dari berbagai bahan asing berbahaya yang terdapat di alam, seperti jamur, bakteri, virus dan parasit. Ketika sistem imun tubuh lemah, agen infeksi akan dengan mudah menembus pertahanan tubuh dan menyebabkan penyakit. Dengan pajanan bakteri ringan sekalipun dapat menimbulkan penyakit yang serius, terutama seperti saat sekarang ini yang lagi maraknya virus covid 19 yang mengakibatkan tubuh dengan imun yang lemah dapat dengan mudah terpapar atau terinfeksi virus ini, virus dengan mudah masuk ke dalam tubuh dan berkembangbiak dengan cepat sehingga menyebabkan penyakit. Maka sangat perlu upaya untuk meningkatkan mekanisme pertahanan imun tubuh.

Bakteri *Salmonella typhimurium* merupakan salah satu penyakit yang menyerang sistem imun tubuh kita, yang mana bakteri tersebut dapat menyebabkan penyakit demam tifoid pada penderitanya. Demam tifoid sendiri merupakan penyakit yang dapat menimbulkan infeksi sistemik akut pada sistem retikuloendotelial, kelenjar limfe saluran cerna dan juga kantung empedu. Lemahnya sistem imun yang dimiliki seseorang dapat mempermudah orang tersebut terserang penyakit demam tifoid.

Penyakit demam tifoid sering terjadi di negara-negara berkembang seperti Indonesia, India, Vietnam, Thailand, dll. Penelitian yang pernah dilakukan Sidabutar dan Satari (2010) pada penelitian tersebut membawa 13 negara dari bermacam-macam benua. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa terdapat 21.650.974 kejadian pada tahun 2000 dengan angka mortalitas yang cukup tinggi yaitu 10%. Persentase tertinggi penyakit ini yaitu terdapat pada rentang usia antara 5-15 tahun yaitu berjumlah 180,3 per 100 ribu penduduk. Penelitian lain pernah juga dilakukan, yang menyebutkan bahwa penyakit demam tifoid ini menyebabkan 217 ribu kematian di seluruh dunia pada tahun 2004 sebanyak ± 100 kejadian per 100 ribu

penduduk dengan persentase 80% kasus yang berasal dari berbagai negara berbagai macam benua seperti Asia Selatan dan Tenggara, Afrika Selatan.

Berdasarkan data WHO tahun 2014, terdapat 21 juta kasus demam tifoid dan 222.000 kematian di seluruh dunia dan 70% kematian terjadi di Asia. Di Asia Tenggara insiden demam tifoid bervariasi, di Vietnam 24 kasus per 100.000 populasi pertahun, di Indonesia 180 kasus per 100.000 populasi per tahun, dan di India 494 kasus per 100.000 populasi per tahun. Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2011, demam tifoid menempati urutan ke-3 dari 10 besar penyakit rawat inap di rumah sakit Indonesia sebanyak 55.098 kasus.

Menurut penelitian yang pernah dilakukan oleh Riskesda (2009) mengatakan bahwa di Jawa Barat penyakit demam tifoid menempati urutan kedua setelah penyakit pneumonia dengan angka kematian 2,14 per 1.000. Dalam penelitiannya, Purba (2016) menemukan bahwa penyebab angka tertinggi dari kematian adalah dengan adanya peningkatan penderita penyakit demam tifoid setiap tahunnya, dengan rata-rata mencapai 500 penderita per 100.000 penduduk. Penyakit ini dianggap sebagai penyebab kematian yang cukup tinggi. Menurut penelitian Rahmasari dan Lestari (2018) penderita penyakit ini meningkat menjadi 81% di Indonesia.

Gejala yang dialami oleh penderita salmonellosis ialah mengalami diare, sakit perut dan suhu tubuh menjadi lebih tinggi (demam). Gejala tersebut terjadi dalam kurun waktu 8-72 jam setelah mengkonsumsi makanan yang tercemar oleh bakteri *Salmonella typhimurium*. Sebab lainnya yang ditimbulkan dari penyakit tersebut yaitu seperti sakit pada bagian kepala seperti nyeri, mengalami mual-mual, muntah-muntah dan berat badan yang turun secara drastis. Berkurangnya berat badan salah satunya disebabkan karena selama terjadinya infeksi, tubuh bergantung pada sel leukosit untuk mengidentifikasi dan membunuh si penyerang asing tadi. Sehingga sel-sel mengalami kelelahan dan mengurangi fungsi mereka dan mengarah pada respon imun yang melemah. Berkurangnya sel leukosit dapat menyebabkan penurunan berat badan dan berkurangnya massa otot. Kebanyakan penderita demam tifoid mengalami penurunan berat badan dapat disebabkan karena kurangnya nafsu makan, mual dan sakit perut. Infeksi yang parah dapat menyebabkan berkurangnya

hitung jenis leukosit dan dapat menyebabkan penurunan berat badan. Menurut penelitian Dharmayudha dan antara (2013) perlakuan pemberian konsentrat buah naga daging putih yang diberi pelarut etanol (yang memiliki kandungan flavonoid) 2% pada takaran ekstrak 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB sanggup dalam menambah bobot badan tikus putih jantan dengan kondisi diabetes mellitus. Senyawa seperti flavonoid, saponin, alkaloid dan tannin pada buah-buasa juga diduga memiliki manfaat untuk menambah berat badan atau dapat menjaga berat badan tetap ideal. Sesuai penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya mengungkapkan terdapat beberapa golongan zat kimia yang diketahui mampu untuk meningkatkan berat badan yaitu senyawa seperti flavonoid dan tannin (Darusman *et al*, 2001).

Mekanisme imun yang berperan dalam menghadapi infeksi *Salmonella typhimurium* adalah respon imun seluler. Sebagai bagian dari pertahanan tubuh nonspesifik, monosit lebih awal melakukan respon imun selagi sistem pertahanan tubuh spesifik berkembang (limfosit) (Galindo & Hosokawa, 2004). Monosit berperan sebagai fagosit dalam respon imun seluler. Penurunan sistem imun diakibatkan adanya pembentukan radikal bebas dan aktivitas peroksidasi lipid. Hal tersebut menyebabkan modifikasi membran sel limfosit yang mengakibatkan penurunan jumlah ataupun fungsi sel limfosit. Apabila penderita pada penyakit ini tidak melakukan pengobatan dan tidak mendapatkan perawatan, maka lebih dari 30% orang yang mengidap penyakit ini dapat meninggal.

Pemeriksaan hitung leukosit total pada penderita demam tifoid menunjukkan hasil leukopenia, limfositosis relatif, limfositopenia, monositosis dan trombositopeni ringan (Rosinta, 2015). Penyakit ini dianggap serius karena dapat disertai berbagai penyakit, kejadian demam tifoid telah diperburuk dengan tahannya bakteri ini terhadap berbagai antibiotik dan meningkatnya jumlah individu yang terinfeksi HIV. Upaya untuk pencegahan dan penyembuhan penyakit tersebut yaitu dengan meningkatkan efektivitas sistem imunitas tubuh agar sel-sel imun dapat terus melawan penyebab penyakit tersebut. Salah satu upaya untuk meningkatkan sistem imun tubuh kita adalah dengan menggunakan imunomodulator. Imunomodulator dapat mengembalikan keseimbangan sistem imun yang terganggu.

Imunomodulator merupakan bahan-bahan yang dapat mengembalikan keseimbangan sistem imun tubuh dengan cara memacu mekanisme pertahanan tubuh, baik pertahanan tubuh alamiah maupun pertahanan tubuh adaptif. Imunomodulator digunakan untuk membantu meringankan gejala penyakit dan dapat mempercepat penyembuhan. Dilihat dari sumbernya, terdapat 2 macam bahan yang berfungsi sebagai imunostimulan, yaitu sintetik dan alami (Bratawidjaja, 1996). Beberapa contoh golongan sintetik adalah levamisol, Isoprinosine dan muramile peptide. Sedangkan contoh golongan alami yaitu seperti sitokin, antibody, monoclonal, jamur maupun tanaman. Hal tersebut biasanya dikenali melalui kemampuannya untuk mengaktifkan sel darah putih dalam percobaan di tabung reaksi (Puri *et al.*, 2013).

Senyawa-senyawa kimia yang dapat membantu untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh dapat diperoleh dari tanaman-tanaman yang terdapat di sekeliling kita. Tanaman obat yang bekerja pada sistem imun bukan hanya bekerja sebagai efektor yang langsung menghadapi penyakitnya melainkan bekerja melalui pengaturan imunitas. Tanaman obat atau obat herbal lebih disukai masyarakat sebagai obat pencegahan penyakit karena tidak adanya efek samping sehingga dapat diminum tanpa memperhatikan dosis dan juga obat herbal lebih murah, ramah lingkungan dan aman digunakan dalam jangka panjang. Obat herbal telah dimanfaatkan sejak beribu tahun lalu. Hal ini membuat masyarakat lebih menyadari pentingnya pencegahan penyakit dengan cara menjaga daya tahan tubuh dengan menggunakan tanaman obat.

Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas sebagai imunomodulator adalah buah-buas (*Premna pubescens*). Senyawa metabolit sekunder pada daun buah-buas (*Premna pubescens*) yaitu alkaloid, tannin, flavonoid, saponin dan fenolik. Golongan flavonoid yang terdapat di dalam daun buah-buas yaitu luteolin dan apigenin yang memberi efek baik bagi kesehatan manusia. Senyawa-senyawa tersebut menunjukkan bahwa pada daun buah-buas (*Premna pubescens*) memiliki kemampuan sebagai imunostimulan dan dapat juga sebagai antibakteri. Ekstrak etanol daun buah-buas memiliki aktivitas imunostimulan karena dapat meningkatkan respon imun tubuh pada jumlah leukosit, limfosit, trombosit, titer antibody, IgM dan kadar lisozim.

Hasil pengukuran kadar lisozim dengan diberi 250 mg EEP/kgBB dan 0.1 ml SRBC dengan hasil yang cukup tinggi yaitu 0,04 mg/ml (Restuati, 2015).

Dalam penelitian ini, penulis ingin menguji potensi dari ekstrak etanol daun buah-buas terhadap peningkatan ataupun penurunan sistem imun di dalam tubuh dengan teknik infeksi, karena teknik infeksi (*challenge infection*) menggunakan mikroorganisme seperti bakteri belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini perlu dilakukan untuk melihat apakah adanya peningkatan jumlah hitung jenis leukosit (Limfosit, Monosit, Eosinofil, Neutrofil dan Basofil) pada tikus yang diinfeksi oleh bakteri *Salmonella typhimurium* dengan diberikan ekstrak etanol daun buah-buas (*Premna pubescens*). Pemilihan jenis bakteri ini berdasarkan kemampuannya mempengaruhi sistem imun tubuh, berupa sistem imunitas spesifik (sel limfosit) dan nonspesifik (sel fagosit). Maka dari itu, penulis ingin mencoba menguji potensi ekstrak etanol daun buah-buas terhadap peningkatan ataupun penurunan sistem imun di dalam tubuh. Hasil yang diperoleh melalui penelitian ini diharapkan dapat menyumbang pengembangan ilmu pengetahuan dalam pengkajian tanaman obat tradisional.

1.2. Ruang Lingkup Masalah

Ruang lingkup penelitian ini yaitu potensi dari ekstrak etanol daun buah-buas (*Premna pubescens*). Parameter yang diuji yaitu aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buas (*Premna pubescens*) terhadap berat badan dan jumlah hitung jenis leukosit (Limfosit, Monosit, Eosinofil, Neutrofil dan Basofil) pada tikus putih.

1.3. Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang ada, maka identifikasi masalah pada penelitian ini yaitu:

1. *Salmonella typhimurium* merupakan bakteri yang menyebabkan berbagai penyakit yang masih menjadi permasalahan di dunia kesehatan hingga saat ini, dengan angka morbiditas dan mortalitasnya yang cukup tinggi.

2. Ketika terjadi infeksi, tubuh akan bergantung pada sel leukosit sehingga sel-sel mengalami kelelahan dan mengurangi fungsi mereka dan mengarah pada respon imun yang melemah.
3. Berkurangnya sel leukosit dapat menyebabkan penurunan berat badan dan berkurangnya massa otot.
4. Tingginya kadar infeksi bakteri *Salmonella typhimurium* dapat menyebabkan sistem imun yang semakin melemah dan menyebabkan virus ataupun bakteri lain dapat menyerang tubuh. Mengingat kondisi saat ini, dengan adanya pandemi covid 19 yang mengakibatkan tubuh dengan imun yang lemah dapat dengan mudah terpapar atau terinfeksi virus, imun tubuh yang lemah sangat rentan terkena virus dan menyebabkan penyakit yang semakin serius.
5. Belum ditemukannya obat alami yang efektif untuk mengobati maupun untuk mencegah infeksi dari bakteri *Salmonella typhimurium*.
6. Bakteri *Salmonella typhimurium* dapat menyesuaikan dirinya dengan *host* yang telah terinfeksi, sehingga bakteri tersebut menjadi kebal terhadap berbagai macam antibiotik yang sering digunakan untuk mengobati penyakit dari bakteri *Salmonella typhimurium*.
7. Banyaknya efek samping yang ditimbulkan dengan menggunakan obat sintetis.
8. Masih kurangnya informasi mengenai ekstrak etanol daun buah-buas sebagai imunomodulator.
9. Belum adanya penelitian terdahulu mengenai aktivitas ekstrak etanol daun buah-buas terhadap imunitas tubuh yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* terhadap aktivitas hitung jenis leukosit.

1.4. Batasan Masalah

Masalah pada penelitian ini dibatasi pada aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buas (*Premna pubescens*) terhadap berat badan dan jumlah hitung jenis leukosit (Limfosit, Monosit, Eosinofil, Neutrofil dan Basofil) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.5. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buahan (*Premna pubescens*) terhadap berat badan tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium* ?
2. Bagaimana pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buahan (*Premna pubescens*) terhadap jumlah Limfosit di dalam darah tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium* ?
3. Bagaimana pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buahan (*Premna pubescens*) terhadap jumlah Monosit di dalam darah tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium* ?
4. Bagaimana pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buahan (*Premna pubescens*) terhadap jumlah Eosinofil di dalam darah tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium* ?
5. Bagaimana pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buahan (*Premna pubescens*) terhadap jumlah Neutrofil di dalam darah tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium* ?
6. Bagaimana pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buahan (*Premna pubescens*) terhadap jumlah Basofil di dalam darah tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium* ?

1.6. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui :

1. Pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buahan (*Premna pubescens*) terhadap berat badan tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium*.
2. Pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buahan (*Premna pubescens*) terhadap jumlah Limfosit pada tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium*.

3. Pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buas (*Premna pubescens*) terhadap jumlah Monosit pada tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium*.
4. Pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buas (*Premna pubescens*) terhadap jumlah Eosinofil pada tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium*.
5. Pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buas (*Premna pubescens*) terhadap jumlah Neutrofil pada tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium*.
6. Pengaruh aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun buah-buas (*Premna pubescens*) terhadap jumlah Basofil pada tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium*.

1.7. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat menyumbang pengembangan ilmu pengetahuan dalam pengkajian tanaman obat tradisional khususnya tanaman buah-buas (*Premna pubescens*).
2. Sebagai informasi mengenai potensi ekstrak etanol daun buah-buas (*Premna pubescens*) sebagai imunomodulator.

1.8. Definisi Operasional

1. Ekstrak etanol *Premna pubescens* adalah daun buah-buas sebanyak 8 kg yang diekstrak dengan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%. Daun yang digunakan yaitu daun muda dimulai dari urutan daun ke-7 dari pucuk hingga ke bagian batang dan daun diperoleh dari jalan Galang, Lubuk Pakam.
2. Persentase hitung jenis leukosit dalam penelitian ini yaitu persentase jumlah limfosit, monosit, eosinofil, neutrofil dan basofil dalam 100 leukosit yang dihitung dengan cara dibaca di bawah mikroskop menggunakan metode apusan darah tepi dengan satuan persen (%) dan dibandingkan dengan keseluruhan perlakuan.

3. Tikus wistar dalam penelitian ini adalah tikus jantan berusia 3 bulan dengan berat 130–230 gram yang diperoleh dari peternakan tikus wistar di daerah Tembung.
4. Imunomodulator dalam penelitian ini adalah respon imun akibat bakteri *Salmonella typhimurium* yang mempengaruhi, dapat berupa peningkatan atau penurunan respon imun. Efek imunomodulator tersebut diketahui melalui persentase hitung jenis leukosit yang diukur.

