

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Kekebalan Tubuh

Manusia dan hewan mempunyai sistem pelacakan dan penjagaan terhadap benda asing yang dikenal dengan sistem imun, di mana dapat melindungi tubuh terhadap penyebab penyakit *pathogen* seperti virus, bakteri, parasit dan jamur. Sistem imun terbagi menjadi dua yaitu sistem imun non spesifik (*innate immunity*) dan sistem imun spesifik (*adaptive immunity*). Kedua sistem ini yang melindungi tubuh dan mengeliminasi agen penyakit (Rantam, 2003).

2.1.1 Sistem kekebalan non spesifik

Kekebalan merupakan sistem yang kompleks dari reaksi pertahanan dalam tubuh. Reaksi tersebut dapat berupa bawaan atau perolehan. Kekebalan bawaan (alami) dinyatakan sebagai kerja mekanisme yang telah ada sebelum masuknya zat asing. Hal ini termasuk barrier fisik seperti kulit dan lapisan mukosa, zat-zat kimia (biasanya protein) yang menetralkan mikroorganisme dan partikel asing lain, serta sel-sel khusus yang menangkap dan mencerna partikel asing. Mekanisme ini tidak dapat membedakan jenis zat asing yang masuk. Mekanisme ini juga bersifat tidak adaptif, artinya sifat atau kualitas reaksi terhadap zat asing tidak berubah meskipun tubuh terpapar zat asing tersebut berulang-ulang (Pinchuk, 2002).

Sistem kekebalan bawaan bekerja pada keadaan di mana sistem kekebalan perolehan tidak bekerja, namun sangat berhubungan erat. Sistem kekebalan ini memiliki sifat khas yaitu respon sangat cepat terhadap patogen atau benda asing

atau sel-sel mati. Selain itu, responnya tidak spesifik dan biasanya hanya berlangsung sebentar. Respon kekebalan bawaan juga berperan penting dalam membentuk respon kekebalan adaptif yang spesifik dan berlangsung lama (Folds, 2008). Komponen-komponen sistem kekebalan alami terdiri dari barier epitel, fagosit, sel *natural killer (NK Cell)*, sistem komplemen, serta protein efektor lainnya (Abbas dan Lichtman, 2003).

2.1.2 Sistem kekebalan spesifik

Kekebalan spesifik dapat dijelaskan sebagai reaksi yang disebabkan masuknya zat asing tertentu. Unsur yang bekerja dalam reaksi ini telah ada sebelum masuknya zat asing, namun reaksinya sendiri terjadi sebagai respon terhadap masuknya zat asing tertentu (disebut antigen) ke dalam tubuh, dan merubah besar serta konsentrasinya sesuai dengan masuknya antigen (Pinchuk, 2002). Kekebalan ini lebih kompleks karena memiliki kemampuan atau sistem untuk merespon dengan sangat spesifik, maka dari itu disebut dengan sistem kekebalan spesifik.

Kerjasama antara kedua sistem kekebalan non-spesifik dan spesifik sangat dibutuhkan untuk membentuk sistem pertahanan terhadap patogen yang masuk. Melalui barier dan reaksi yang bersifat luas, memberikan pertahanan terhadap patogen. Saat sistem kekebalan non spesifik dan dibantu oleh kekebalan spesifik yang juga teraktivasi, maka terdapat banyak interaksi antara kedua sistem kekebalan tersebut, yang menghasilkan respon yang lebih kuat pada tiap sistem dan akhirnya mampu menghancurkan dan mengeliminasi patogen yang masuk (Folds, 2008).

2.1.3 Leukosit

Leukosit yang disebut disini adalah semua sel darah putih dan sel prekursor. Leukosit diedarkan melalui aliran darah dari tempat pembentukannya ke berbagai jaringan tubuh. (Schalm *et al.*, 1975). Sel darah putih dapat dibedakan menjadi dua kelompok karakteristik, granulosit yang terdiri dari neutrofil, eosinofil, dan basofil; serta agranulosit, yang terdiri dari limfosit dan monosit (Rantam, 2003).

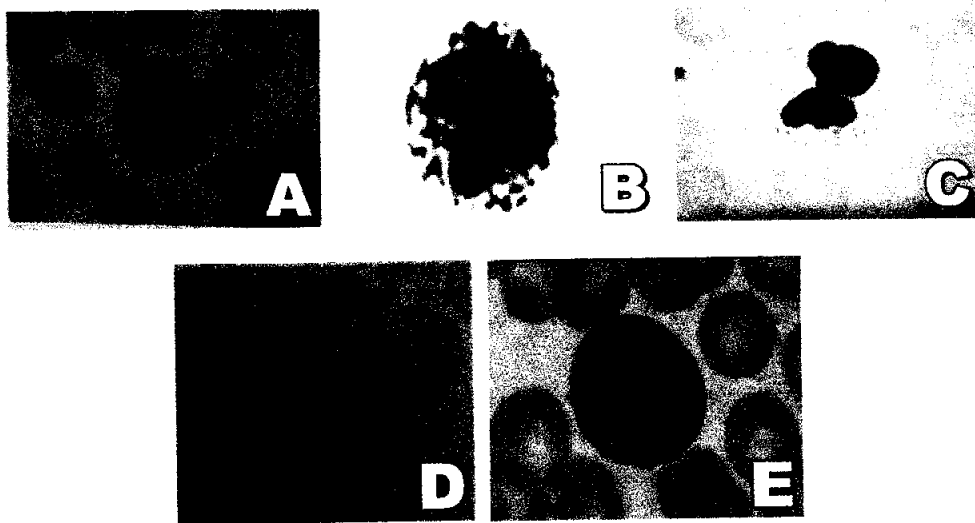
Neutrofil merupakan turunan dari prekursor yang sama dengan monosit. Sitoplasmanya mengandung granula, nucleus memiliki 3-4 segmen (Provan *et al.*, 2004). Neutrofil atau disebut juga leukosit polimorfonuklear merupakan komponen terbesar dari sel darah putih yang ada pada peredaran darah dan memulai fase awal respon peradangan (Abbas dan Lichtman, 2003). Neutrofil merupakan komponen penting pada respon peradangan yang membentuk respon kekebalan dan berperan dalam kerusakan dan perbaikan jaringan (Desai *et al.*, 2010).

Eosinofil dan basofil memiliki suatu keterkaitan, kedua sel faktor tersebut termasuk dalam sistem kekebalan bawaan yang berperan utama pada patogenesis keadaan alergi dan memberikan respon kekebalan pada infeksi parasit cacing (Bijanti dkk, 2010). Eosinofil berperan penting dalam berhubungan erat dengan jaringan sel mast dan memiliki fungsi melepaskan granula yang berisi histamin yang kemudian memulai respon peradangan (Kerr, 2002).

Tidak seperti jenis sel darah lainnya, Limfosit utamanya berkembang di luar sumsum tulang, pada limfonodul, limfa, dan jaringan limfoid yang berhubungan dengan usus (pada hewan muda juga pada thymus). Limfosit dewasa memiliki

ukuran yang paling kecil dibandingkan sel darah putih yang ada dalam peredaran darah. Inti leukosit pada umumnya berbentuk bulat, sitoplasmanya sangat tipis. Fungsi utama limfosit adalah kekebalan tubuh, yaitu pembentukan antibodi humoral dan kekebalan yang dimediasi sel (Baratawidjaja, 2014).

Monosit pada peredaran darah tepi memiliki peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap patogen yang masuk dan pengaktifan sistem kekebalan bawaan (Selkirk *et al.*, 2009). Monosit dibentuk di sumsum tulang belakang kemudian dikeluarkan ke peredaran darah dan tetap berada di peredaran darah selama 2-3 hari sebelum akhirnya berpindah ke jaringan dan menjadi makrofag. Fungsi utama monosit dan makrofag adalah fagositosis, utamanya untuk benda yang lebih besar, misalnya debris jaringan dan patogen yang lebih kompleks misalnya fungi, protozoa, dan *Brucella spp* (Hoffbrand *et al.*, 2005).



Gambar 2.1 Perbedaan Jenis Leukosit Mencit

Keterangan :

Menurut Hoffbrand (2006), Eosinofil (A) memiliki granul berwarna merah dengan ukuran granul yang lebih besar daripada neutrofil ; Basofil (B) memiliki granul berwarna biru dan besar serta ukuran selnya lebih kecil daripada eosinofil ; Neutrofil (C) memiliki granul tidak berwarna, protoplasmanya banyak dan berbintik-bintik halus ; Limfosit (D) memiliki nukleus besar dan bulat. Menurut Handayani (2008), Monosit (E) memiliki sitoplasma lebih banyak dari limfosit dan berwarna abu-abu pucat, intinya melekok ke dalam.

2.1.4 Sebaran leukosit

Mengetahui perubahan jumlah sel darah putih, maka perlu dilakukan perhitungan jumlah sel darah putih dalam tubuh. Perhitungan jenis leukosit dikemukakan dalam persen maupun jumlah mutlak tiap jenis sel per μl darah. Respon terhadap penyakit lebih terlihat jelas bila dilihat dari jumlah mutlak perhitungan sel darah putih. Perubahan perhitungan jumlah leukosit selama penyakit berlangsung merupakan gambaran stres sistemik dan partisipasi bermacam-macam jenis leukosit yang memberi respon terhadap hal tersebut (Yusuf, 2011). Pada mencit, jumlah normal sel darah putih berkisar antara $7-15 \times 10^3$ sel per μl darah.

Umumnya, neutrofil dalam leukosit menduduki presentase terbesar (hampir mencapai 80%) dari jumlah leukosit pada mamalia, unggas, amfibi, dan reptil. Jumlah limfosit pada mencit berkisar antara 35-90% dari jumlah leukosit dalam darah. Nilai mutlak leukosit pada mencit betina berumur 3 bulan adalah 5631 ± 2075 sel per μl darah (Schalm *et al.*, 1975). Neutrofil merupakan sel fagosit utama, dan menggandakan diri dalam peredaran darah sebagai respon terhadap infeksi, peradangan dan stres. Pada mencit, jumlah neutrofil dalam darah berkisar antara 10-20% dari jumlah leukosit. Jumlah mutlak neutrofil per μl darah adalah 1026 ± 351 sel. Sebanyak 20% dari jumlah leukosit merupakan gabungan dari jumlah eosinofil (berperan pada proses peradangan dan pertahanan terhadap parasit), monosit (fagosit berumur lama yang berperan pada pertahanan terhadap infeksi dan bakteri), serta basofil. Jumlah mutlak perhitungan eosinofil per μl darah adalah 135 ± 102 sel, jumlah monosit adalah 108 ± 68 sel (Davis *et al.*, 2008).

2.2 Stres

Stres merupakan kondisi dimana sebuah kebutuhan tidak terpenuhinya secara adekuat, sehingga menimbulkan adanya ketidak seimbangan (Gunawan dan Sumadiono, 2007). Selain itu menurut McEwen (1998) mendefinisikan stres sebagai ancaman nyata yang dapat mempengaruhi psikologi tubuh dan berakibat pada respon fisiologis atau tingkah laku. Akan tetapi tubuh memiliki mekanisme alami untuk menjaga keseimbangan suhu tubuh atau biasanya disebut dengan mekanisme homeostasis.

Homeostatis memiliki mediator-mediator seperti adrenalin, cortisol, dan bahan pembawa kimia lain yang berguna untuk beradaptasi dengan lingkungan. Saat hewan mengalami kelebihan proses homeostatis dapat berakibat kegagalan beradaptasi dan timbulnya penyakit infeksi, metabolik maupun mental (Salak – Johnson dan McGlone, 2006).

Berdasarkan lama paparan stres dapat dibedakan menjadi dua yaitu stres akut dan kronis. Dikatakan stres akut dengan paparan stres dari hitungan menit hingga jam, dan stres kronis dengan paparan stres selama beberapa jam dalam satu hari, dalam beberapa minggu atau bulan (Dhabhar, 2002).

Menurut Gunawan dan Sumadiono (2007) faktor yang menyebabkan terjadinya stres atau disebut stresor dapat dibedakan menjadi tiga golongan yaitu, stressor fisik biologik, psikologis, dan sosial budaya. Salah satu dari ketiga tersebut yang sering terjadi pada hewan adalah stresor fisik biologik yaitu berupa paparan stres panas, dingin, infeksi, rasa nyeri, pukulan dan lain-lain.

2.2.1 Stres panas

Saat terjadi stres, maka hormon glukokortikoid dan kortisol memicu reaksi anti-inflamatory dalam sistem imun (Fatmah, 2006). Salah satu jenis stres adalah stres panas. Stres panas dapat ditandai dengan adanya rasa tidak nyaman dan ketegangan fisiologi yang berhubungan dengan paparan terhadap lingkungan yang panas (Bouchama dan Knochel, 2002). Stres akan menstimulir syaraf aferen perifer dan traktus spinotalamikus pada median eminens hipotalamus untuk aktif mengeluarkan *Cortico Releasing Hormones* (CRH) sehingga akan mengaktifkan sekresi *Adrenocorticotropic Hormones* (ACTH) dalam jumlah banyak pada

adrenal hipofisis. Peningkatan ACTH akan merangsang korteks adrenal untuk menghasilkan hormon steroid (*mineralocorticoid* dan *glucocorticoid*) dalam jumlah banyak. Akibatnya terjadi depresi sumsum tulang belakang yang merupakan tempat pembentukan dan pendewasaan leukosit. Hal ini akan berpengaruh pada turunnya jumlah dan hitung jenis leukosit dan berakibat pada penurunan imun atau imunosupresif (Baratawidjaja, 2014).

Selain itu, penurunan imun juga diikuti dengan adanya pembentukan *Heat Shock Protein 90* (HSP-90) dipicu oleh tersebarnya hormon steroid yang terikat dengan reseptor *glucocorticoid cytoplasmic* di dalam sel. *Heat Shock Protein* (HSP) adalah protein yang diproduksi tubuh ketika mengalami stres (Banu, 2009). Akibatnya ikatan antara hormon steroid dan reseptor tersebut teraktivasi dan masuk ke dalam inti sel. Kemudian ikatan tersebut merangsang sintesis protein sehingga menimbulkan efek diantaranya penurunan respon inflamasi, penurunan respon imun, dan perubahan metabolisme tubuh (Neal, 2002). Stres akan menyebabkan perubahan pada respon imun baik yang bersifat spesifik maupun non spesifik. Settivari (2007) menyatakan bahwa terdapat penurunan jumlah leukosit dan neutrofilia, eosinofilia, dan limfositopenia pada tikus yang diberi stres panas pada suhu 40 °C selama 30 menit.

2.3 Imunomodulator

Imunomodulator yaitu obat atau bahan obat yang secara langsung memodifikasi fungsi imun, mempunyai efek positif artinya mampu meningkatkan fungsi dan aktivitas komponen sistem imun atau efek negatif yang berarti mampu

menekan fungsi dan aktivitas komponen sistem imun bila terjadi respon imun yang berlebih. Mekanisme imunomodulator ditunjukkan terhadap semua sel imunokompeten, namun kenyataannya lebih banyak ditunjukkan terhadap respon imun non spesifik. Semakin banyak diketahui mekanisme sistem imun sampai pada tingkat molekuler, pendekatan imunomodulator semakin terarah, lebih spesifik dan lebih berguna (Agrawal dan Singh, 1999).

Imunomodulator berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi dua yaitu bahan yang dapat meningkatkan fungsi dan aktivitas sistem imun yang disebut imunostimulator dan bahan yang dapat menekan fungsi dan aktivitas sistem imun normal atau sistem imun yang terganggu yang disebut imunosupresor. Imunomodulator berdasarkan jenis bahannya dibagi menjadi dua. Pertama disebut imunomodulator spesifik, yang sering digunakan yaitu dari golongan sitokin seperti interferon, interleukin, *colony stimulating factor* (CSF), *tumor necrosis factor* (TNF) dan golongan monoclonal. Golongan ini dikenal dengan imunoregulator. Kedua disebut imunomodulator non-spesifik yang digolongkan lagi dalam asal produksinya seperti produk asal mikroba : *bacillus calmette geurin* (BCG), bestatin, endoxin. Asal mamalia : thymosis, thymomodin, dan asal sintesis : cimetidine, levamisol serta asal tanaman : aurixor sebagai obat antikanker (Vora, 2007)

2.4 Jambu Biji

2.4.1 Klasifikasi jambu biji

Tanaman jambu biji yang dikenal dengan nama daerah glima breueh (Aceh), galiman (batak karo), masiambu (Nias), jambu klutuk, petokan (Jawa), jhambhu bhender (Madura), sotong (Bali), guawa (Flores), gayawas (Manado), dambu (Gorontalo), jambu paratugala (Makasar), lutu hatu (Ambon), kayawase (Seram) dan nama lainnya pohon perdu ini memiliki klasifikasi menurut Parimin (2008) sebagai berikut.

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Sub divisi	: Spermatophytina
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Myrtales
Familia	: Myrtaceae
Genus	: <i>Psidium L.</i>
Spesies	: <i>Psidium guajava L.</i>

2.4.2 Morfologi dan habitat

Jambu biji tumbuh di daerah tropis dan subtropis pada daerah pantai sampai ketinggian 1500 m dari permukaan laut pada temperature 15-45⁰C. Berasal dari bagian tropis Benua Amerika, dan disebarakan oleh bangsa Spanyol ke Philipina dan oleh bangsa Portugis ke India (Soetopo, 1991). Tumbuhan jambu biji mempunyai tinggi 3-10 m, kulit batang halus permukaannya, berwarna coklat dan mudah mengelupas. Daun berhadapan, bertulang menyirip, berbintik, berbentuk

bundar telur agak menjongong atau agak bundar sampai meruncing, panjang helai daun 6-14 cm, lebar 3-6 cm, panjang tangkai 3-7 mm, daun yang masih muda berambut, daun yang tua permukaan atasnya menjadi licin. Perbungaan terdiri dari 1 sampai 3 bunga, panjang gagang perbungaan 2-4 cm; panjang kelopak 7-10 mm; tajuk berbentuk bulat telur sungsang, panjang 1,5-2 cm (Gambar 2.2).



Gambar 2.2 Daun jambu biji (sumber: Kurniawati, 2013).

2.4.3 Kandungan jambu biji sebagai imunomodulator

Daun jambu biji berasa manis, sifatnya netral berkhasiat sebagai antidiare, antiradang, sumber khasiat hemostatik dan peluruh haid (Lozoya dkk, 1994). Daun mengandung flavonoid, tannin, eugenol, minyak lemak, demar, zat samak, triterpenoid, asam malat dan asam apfel. Daun jambu biji secara empiris oleh masyarakat dipakai untuk pengobatan diare akut dan kronis, disentri, luka, sariawan sedangkan buahnya dipakai untuk pengobatan kencing manis, hiperkolesterolemia dan sembelit (Vieira *et al.*, 2001).

Studi hasil penelitian menyebutkan flavonoid yang diisolasi dari daun jambu biji dapat memperlambat penggandaan (replikasi) *human immunodeficiency virus* (HIV). Daging buah jambu biji telah dimanfaatkan oleh masyarakat untuk

meningkatkan jumlah trombosit pada penderita demam berdarah. Hal ini dikaitkan dengan khasiat buah jambu biji sebagai antiradang, antioksidan dan berkhasiat untuk mengatasi hemostatik sehingga dapat menghentikan proses agregasi (penggumpalan) trombosit dan perdarahan yang sangat bermanfaat pada penderita demam berdarah (Shaheen dkk, 2000).

2.5 Sambiloto

2.5.1 Klasifikasi sambiloto

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan tanaman obat tradisional yang banyak digunakan di Cina, India, dan Asia Tenggara (Xu, 2009). Sambiloto memiliki rasa yang pahit. Berikut ini merupakan klasifikasi sambiloto berdasarkan Yusron dkk (2005).

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta – Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida – Dicotyledonae
Ordo	: Scrophulariales
Famili	: Acanthaceae
Genus	: <i>Andrographis</i>
Spesies	: <i>Andrographis paniculata</i>

2.5.2 Morfologi dan habitat

Sambiloto dapat tumbuh dengan baik pada berbagai topografi dan jenis tanah. Sambiloto tumbuh baik pada curah hujan 2000-3000 mm per tahun, suhu 25-32 °C, serta kelembaban 70-90% (Pujiasmanto dkk, 2007). Tanaman ini merupakan

tumbuhan tahunan, bercabang banyak, tinggi 0,5-1 m, dan akar berserabut. Daunnya berwarna hijau dan menyirip, besarnya 3-7 cm x 1-2,3 cm, berbentuk oval dengan tepi yang agak bergelombang, dan ujung yang meruncing. Bunganya kecil dan terpisah sendiri-sendiri, corollanya berwarna putih agak merah jambu dan berserabut. Buah sambiloto berbentuk kapsul panjang dan tajam pada kedua ujungnya, dan bijinya banyak. Sambiloto banyak tumbuh di Asia selatan bagian timur seperti India, Sri Langka, Pakistan, dan Indonesia. Umumnya tanaman ini dapat ditemukan pada berbagai tingkat vegetatif. Sambiloto mudah ditumbuhkan dari bijinya pada berbagai jenis tanah (Niranjan *et al.*, 2010). Daun sambiloto merupakan bagian yang paling umum digunakan sebagai obat, namun seluruh bagian tanaman, termasuk akar, telah digunakan sebagai obat (WHO, 2002 dalam Xu, 2009).



Gambar 2.3 Daun sambiloto
(Sumber: Ratnani dkk, 2012)

2.5.3 Kandungan sambiloto sebagai imunomodulator

Berdasarkan hasil penelitian, tanaman sambiloto mengandung berbagai zat aktif yang sangat berguna bagi tubuh. Bagian daun, mengandung zat seperti laktone berfungsi sebagai antiradang dan antipiretik karena mengandung berupa

andrographolide (zat pahit), deoxy-andrographolide, neoandrographolide, 14-deoxy-11,12 didehydroandrographolide, dan homoandrographolide. Zat andrographolide adalah komponen utama dalam sambiloto yang memiliki multi efek farmakologis. Diantaranya dapat meningkatkan produksi antibodi (imunostimulan) dan mampu merangsang daya tahan selular (fagositosis) (Prapanza dkk, 2003; Yusron, 2005; Hariana, 2008). Sambiloto memiliki angka kelarutan ekstrak dalam air yakni tidak kurang dari 18%, sedangkan angka kelarutan dalam alkohol tidak kurang dari 13%, dengan menggunakan 85% etanol (Anonimus, 1993).

Selain itu sambiloto memiliki efek farmakologis yang lain seperti minyak atsiri (*essensial oil*) yang bermanfaat sebagai anti radang, flavonoid berfungsi untuk mencegah dan menghancurkan penggumpalan darah, merangsang daya tahan sel (fagositosis) darah putih sehingga efektif untuk mengobati infeksi, antibakteri bakteriostatik, penghambat reaksi imunitas (imunopresi) dan penghilang rasa nyeri (analgesik) pereda demam (antipiretik), penghilang panas dalam, dan penghilang bengkak, anti racun (detoksikasi), mampu mencegah penggumpalan darah (Hariana, 2008).

Penambahan dosis sambiloto akan menaikkan heterofil, kenaikan tersebut diduga berkaitan erat dengan fungsi ganda dari sambiloto sebagai immunopresan dan imunostimulan (Puri *et al.*, 1993). Heterofil merupakan salah satu komponen sistem imun yaitu sebagai penghancur bahan asing yang masuk ke dalam tubuh (Tizard, 1987) Menurut Puri *et al.*, (1993), bahwa sambiloto dapat merangsang

sistem imun tubuh menjadi baik berupa respon antigen spesifik maupun respon imun non-spesifik untuk kemudian menghasilkan sel fagositosis.