

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 20	No. 3	Hal. 171-261	Surabaya Juli 2014	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	--------------	-----------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Kadar Fibrin Monomer dan Ukuran Infark di Strok Iskemik Akut (<i>Fibrin Monomer Level and Infarct Size in Acute Ischemic Stroke</i>) Ani Kartini, Mansyur Arif, Hardjoeno	171-175
ST2 di Infark Miokard Akut (<i>ST2 in Acute Myocardial Infarction</i>) Hery Priyanto, Jusak Nugraha, SP Edijanto	176-179
Bakteri Aerob dan Bakteri Penyebab Penyakit di <i>Neonatal Intensive Care Unit</i> (<i>Aerobic Bacteria and Pathogenic in Neonatal Intensive Care Unit</i>) Suriyanti, Irda Handayani, Benny Rusli	180-182
Prokalsitonin, CRP dan Presepsin Serum di SIRS (<i>Serum Procalcitonin, CRP and Presepsin in SIRS</i>) Hendrianingtyas, Banundari RH, Indranila KS, Imam Budiwiyo	183-191
<i>Carcinoembryonic Antigen (CEA)</i> di Kanker Kolorektal {(<i>Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Colorectal Cancer</i>)} Nur Rahmi Raehaan, Asvin Nurulita, Mansyur Arif	192-196
Upaya Optimasi Pembuatan Plasma Kaya Trombosit sebagai Pengobatan Sel Punca (<i>Optimization Attempt on Platelet Rich Plasma Preparation for Stem Cell Therapy</i>) Meiti Muljanti, Yeti Hernaningsih, Hans K Nugraha, Jusak Nugraha	197-200
Hubungan Oksida Nitrat dan Nilai Histopatologis pada Endotoksemia (<i>Correlation Between Nitric Oxide Levels and Histopathology Scores During Endotoxemia</i>) Sotianingsih, Suharyo, Lisyani S, Guntur HA	201-204
Kadar Interleukin-8 Kanker Payudara (<i>Interleukin-8 Levels In Breast Cancer</i>) Juranah, Yuyun Widaningsih, William Hamdani, Ruland DN Pakasi, Uleng Bahrin	205-209
Protein Terkait Apoptosis pada Leukemia Limfoblastik Akut (<i>Apoptosis Related Protein in Acute Lymphoblastic Leukemia</i>) Syahrul Chilmi, Ingga Gebyarani, Laurentia Ima Monica, Japendi Rizall Pavliando, Susanto Nugroho, Edi Widjajanto	210-215
Jamur di Peralatan <i>Neonatal Intensive Care Unit</i> (<i>Fungus on Instruments in the Neonatal Intensive Care Unit</i>) Ariani Said, Irda Handayani, Nurhayana Sennang	216-218
Sari <i>Centella Asiatica</i> Asli Bali Meningkatkan Sekresi <i>Tumour Necrosis Factor Alpha (Tnf-α)</i> pada Mencit yang Diinfeksi <i>Salmonella typhi</i> (<i>Centella Asiatica Extract the Original Bali Increase Tumor Necrosis Factor Alpha (Tnf-α) Secretion on Mice Infected By Salmonella typhi</i>) I Nyoman Wande, Sianny Herawati, Ida Ayu Alit Widhiartini, I Wayan Putu Sutirta Yasa, Tjokorda Gede Oka, Ni Made Linawati	219-223

Waktu Penyimpanan Trombosit Terkait Jumlah di Konsentrat Trombosit (<i>Storing Time of Thrombocyte on Platelets Count in its Concentrates</i>) Raehana Samad, Agus Alim Abdullah, Kusriny AP, Mansyur Arif	224-226
Kadar Asam Urat Serum dan Komponen Sindrom Metabolik (<i>Serum Uric Acid and Metabolic Syndrome Component</i>) MI Diah P, Banundari Rachmawati, Purwanto AP	227-232
Hospital Acquired Pneumonia Onset dan Bakteremia (<i>Hospital Acquired Pneumonia Onset and Bacteremia</i>) Bellya Affan Roes, Dewi Kartika T, Basti Andriyoko	233-237
Kadar TSH di <i>Multidrug Resistance Tuberculosis</i> Terkait Etionamid (<i>TSH Level in Multidrug Resistance Tuberculosis Related to Ethionamid</i>) Suparyatmo, B. Rina A.S, Harsini, Musayadah	238-241
TELAAH PUSTAKA	
Perubahan Bentuk Eritrosit di Glomerulonefritis (<i>Erythrocyte Deformation in Glomerulonephritis</i>) Yosepha Dwiyana, Dalima AW Astrawinata	242-248
LAPORAN KASUS	
Perbedaan Golongan Darah ABO di Anemia Hemolitik Autoimun (<i>Discrepancy of Blood Group ABO in Auto Immune Haemolytic</i>) Hilma Yuniar, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif	249-252
MANAGEMEN LABORATORIUM	
Manajemen Pengetahuan untuk Keselamatan Pasien (<i>Knowledge Management on Patient Safety</i>) Hartono, Rika Subarniati, Widodo J. Pudjirahardjo, FM. Judajana	253-259
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	260-261

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol. 20 No. 3 Juli 2014

JB. Soeparyatmo, Rustadi Sosrosuhardjo, Ninik Sukartini, Budi Mulyono, Jusak Nugraha,
Adi Koesoema Aman, Krisnowati

SARI CENTELLA ASIATICA ASLI BALI MENINGKATKAN SEKRESI TUMOUR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) PADA MENCIT YANG DIINFEKSIKAN SALMONELLA TYPHI

(*Centella Asiatica Extract The Original Bali Increase Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Secretion on Mice Infected by Salmonella typhi*)

I Nyoman Wande¹, Sianny Herawati¹, Ida Ayu Alit Widhiartini², I Wayan Putu Sutirta Yasa¹, Tjokorda Gede Oka¹, Ni Made Linawati³

ABSTRACT

Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) is a cytokine produced by macrophages and other mononuclear cells, is a good antibacterial agent against *Salmonella* spp, especially *Salmonella typhi*. *Centella asiatica* is an alternative drug that is expected as an immunostimulant in patients with typhoid fever. Comparing the effectiveness of *Centella asiatica* extract the original Bali as an immunostimulant and without stimulants in mice infected *Salmonella typhi* in terms of TNF- α secretion. This study is an experimental study with a post test only with control group design. A total of 20 mice were divided into 4 groups. The first and second groups each given *Centella asiatica* extract 75 mg/20 g bw (0.5 cc) and without a given extract for 4 weeks. Both groups were inoculated orally *Salmonella typhi* 10⁶ per mL of bacteria in the second week. The third and fourth groups were given thiamphenicol with *Centella asiatica* extract 75 mg/20 g bw (0.5 cc) and thiamphenicol without any extract for 4 weeks respectively. Both groups were inoculated orally *Salmonella typhi* 10⁶ per mL of bacteria in the first day. All groups terminated on fourth week and examination levels of TNF- α by ELISA and gall culture. The mean levels of TNF- α in groups (1–4) is 86.10 \pm 2.67 pg/mL, 32.81 \pm 11.33 pg/mL, 35.87 \pm 3.90 pg/mL and 19.21 \pm 2.19 pg/mL respectively. Based on the examination of the gall cultures this study showed positive results in the first and second groups, while a negative result on the third and fourth groups. Based on the One way ANOVA analysis on levels of TNF- α , there are significant differences between the first group with the second group ($p < 0.05$), and between the third and fourth groups also found significant differences ($p < 0.05$) increased levels of TNF- α in mice with *Salmonella typhi* infection given *Centella asiatica* extract.

Key words: *Centella asiatica* extract, the original bali, *salmonella typhi*, tumour necrosis factor alpha (TNF- α), mice

ABSTRAK

Tumor Necrosis factor alpha (TNF- α) adalah sitokin yang dihasilkan oleh makrofag dan sel berinti satu yang lain, sebagai antibakteri yang baik melawan *Salmonella Spp.*, khususnya *Salmonella typhi*. *Centella asiatica* adalah obat pilihan pengganti tertentu yang diperkirakan berperan sebagai imunostimulan bagi pasien demam tifoid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ketepatan sari *Centella asiatica* tumbuhan asli Bali sebagai imunostimulan dengan membandingkannya di mencit yang diinfeksi *Salmonella typhi* tanpa diberikan sari ditinjau dari sekresi TNF- α . Penelitian ini merupakan percobaan laboratorik dengan rancangan *post test only with control group design*. Jumlah keseluruhan mencit sebagai subjek penelitian sebanyak 20 ekor, yang dibagi menjadi empat kelompok. Kelompok pertama diberikan sari *Centella asiatica* 75 mg/20 g bb (0,5 cc) dan kelompok kedua tidak diberi selama empat (4) minggu. Kedua kelompok dimasukkan kuman *S.typhi* lewat rongga mulut sebanyak 10⁶/mL pada minggu kedua. Kelompok ketiga diberikan tiamfenikol ditambah sari *Centella asiatica* 75 mg/20g bb (0,5 cc) dan kelompok keempat hanya diberikan tiamfenikol masing-masing selama empat minggu. Kedua kelompok dimasukkan kuman *S.typhi* lewat rongga mulut sebanyak 10⁶/mL pada hari pertama perlakuan. Semua kelompok diterminasi pada minggu keempat dan diperiksa kadar TNF- α dengan ELISA dan kultur empedu. Rerata kadar TNF- α di setiap kelompok (1–4) yaitu 86,10 \pm 2,67 pg/mL; 32,81 \pm 11,33 pg/mL; 35,87 \pm 3,90 pg/mL dan 19,21 \pm 2,19 pg/mL. Berdasarkan pemeriksaan kultur empedu menunjukkan biakan positif di kelompok pertama dan kedua, sedangkan yang ketiga dan keempat menunjukkan benihan negatif. Hasil uji statistik dengan analisis *Oneway ANOVA* di kadar TNF- α menunjukkan ada perbedaan yang bermakna antara kelompok pertama dan kedua ($p < 0,05$), sedangkan antara kelompok ketiga dan keempat juga menunjukkan ada perbedaan yang berarti ($p < 0,05$). Didasari telitian ini, dapat disimpulkan terjadi peningkatan kadar TNF- α di mencit dengan infeksi *Salmonella typhi* yang diberikan sari *Centella asiatica*.

Kata kunci: Sari *centella asiatica*, asli bali, *salmonella typhi*, tumour necrosis factor alpha (TNF- α), mencit

¹ Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. E-mail: wande_nyoman@yahoo.com

² Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

³ Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

PENDAHULUAN

Demam tifoid masih merupakan penyakit endemis di Indonesia. Menurut data *Surveilens* Departemen Kesehatan Republik Indonesia, kekerapan kejadian demam tifoid di Indonesia pada tahun 1990 sebesar 9,2% per 10.000 penduduk dan pada tahun 1994 terjadi peningkatannya menjadi 15,4% per 10.000 penduduk. *Case Fatality Rate* (CFR) demam tifoid pada tahun 1996 sebesar 1,08% dari seluruh kematian yang terdapat di Indonesia.¹

Salmonella typhi masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan dan air yang telah tercemari oleh kuman ini. Dosis yang menyebabkan seseorang terinfeksi *Salmonella* beragam, yaitu 10^3 sampai 10^6 colony-forming units.² Kuman akan masuk ke dalam saluran cerna bagian atas menuju ke usus halus. Jika respons imunitas humoral mukosa imunoglobulin A (Ig A) usus kurang baik, maka kuman akan menembus sel epitel terutama mikrofold (sel M).³ Penampakan secara histologis akan menunjukkan ada yang diinfiltrasi oleh makrofag (*typhoid cells*) yang mengandung bakteri, eritrosit dan limfosit yang mengalami kemunduran. Agregasi makrofag ini disebut *typhoid nodules*. *Typhoid nodules* paling sering ditemukan di usus, kelenjar getah bening mesenterika, limpa, hati dan sumsum tulang. Kadang proses ini dapat terjadi di ginjal, buah pelir dan kelenjar parotid. Makrofag dapat mengaktifkan sitokin proinflamasi, yaitu: *TNF- α* , *IL-1*, *IFN- β* dan *IFN- α* . Makrofag juga merupakan sumber *arachidonate metabolites* dan *reactive oxygen intermediates*.³

Daun piduh (*Centella asiatica*) yang juga disebut sebagai Antanan atau Pegagan merupakan tanaman liar yang terdapat di seluruh Indonesia, berasal dari Asia tropik. Kandungan kimia yang terdapat ialah: *Asiaticoside*, *thankuniside*, *isothankuniside*, *madecassoside*, *brahmoside*, *brahminoside*, *brahmic acid*, *madasiatic acid*, *meso-inositol*, *centellose* dan *carotenoids*. Di samping itu terdapat juga garam mineral seperti: garam kalium, natrium, magnesium, kalsium, besi, *vellarine* dan zat samak. Senyawa glikosida *triterpenoida* yang disebut *asiaticoside* dan yang sejenis, berkhasiat anti lepra (Morbus Hansen). Di beberapa buku dan telitian disebutkan, daun piduh memiliki khasiat menurunkan demam, kelainan saluran cerna, selain itu khusus untuk kelainan hati dan kandung empedu, asma, serta bronkhitis. Di samping itu juga berkhasiat mempercepat penyembuhan luka, mempertajam daya ingat, sebagai antiinflamasi, campak, gizi untuk sistem imun dan juga penambah nafsu makan.^{4,5}

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui ketepatan-gunaan sari *Centella asiatica* asli tumbuhan di Bali

untuk demam tifoid, sehingga diharapkan keberadaan khasiat imunostimulan ini dapat digunakan sebagai pengobatan pendukung di samping yang utama.

METODE

Penelitian ini merupakan kajian percobaan dengan *post test only with control group design*. Yaitu membandingkan ketepat-gunaan sari *Centella asiatica* atau daun piduh (EDP) dan tanpa imunostimulan di mencit yang diinfeksi *Salmonella typhi* terhadap sekresi sitokin *TNF- α* dan kultur darah.

Daun piduh diperoleh di Desa Ketewel, Kecamatan Sukawati kabupaten Gianyar. Daun yang dipilih adalah daun yang berwarna hijau, utuh dan segar kemudian dikeringkan. Setelah kering, daun piduh digerus dengan *blender*, kemudian ditimbang sebanyak 100 gram dan ditambahkan 300 mL etanol dan diaduk selama satu (1) jam pada suhu kamar. Campuran tersebut selanjutnya disaring dengan kertas *Whatman* no. 42. Saringan yang terbentuk diuapkan dengan *rotary evaporator*.⁶

Sebanyak 20 ekor mencit dibagi dalam empat kelompok subjek penelitian. Kelompok pertama dan kedua masing-masing diberikan sari *Centella asiatica* sebanyak 75 mg/20 g bb (0,5 cc) dan tanpa bahan tersebut selama empat (4) minggu. Kedua kelompok dimasukkan kuman *S.typhi* (*strain virulens*) 10^6 /mL lewat rongga mulut pada minggu kedua. Kelompok ketiga diberikan tiamfenikol (30 mg/kgbb/hr) dan sari *Centella asiatica* 75 mg/20 g bb (0,5 cc) selama empat (4) minggu, sedangkan kelompok keempat diberikan tiamfenikol (30 mg/kgbb/hari) tanpa sari selama empat (4) minggu. Kedua kelompok juga dimasukan kuman *S.typhi* 10^6 /mL lewat rongga mulut pada minggu pertama. Semua kelompok diterminasi pada akhir minggu keempat dan diperiksa kadar *TNF- α* dan kultur empedunya.

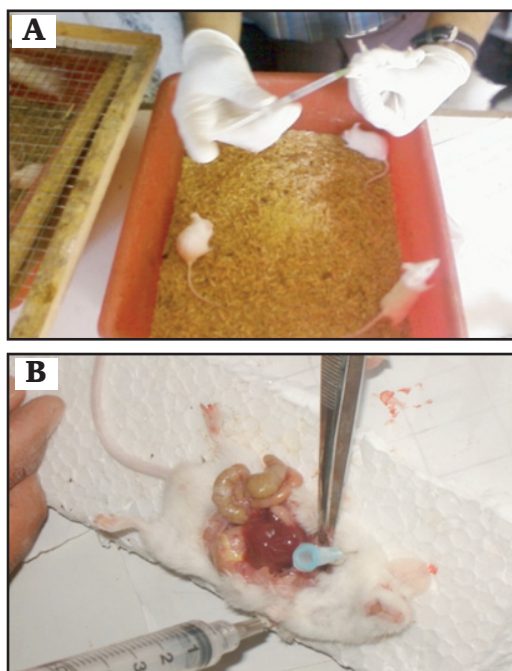
Linked Immunosorbent Assay (ELISA), *Double Antibody Sandwich Streptavidine Biotin Test* (*Mouse TNF- α BMS607/2, Bender MedSystems, Vienna, Austria, Europe*). Spesimen yang digunakan dalam pemeriksaan kadar *TNF- α* yaitu plasma heparin yang dipisahkan dengan pemusingan berkecepatan 4.000 rpm selama 10 menit.

Data telitian diuji homogenitasnya dengan *Levene's Test* pada taraf kemaknaan 5%. Perbedaan kelompok dianalisis dengan *OneWay ANOVA* dengan taraf kemaknaan 5%. Kemudian dianalisis lebih lanjut dengan *Least Significant Difference* (LSD) pada taraf kemaknaan 5%. Data dianalisis dengan program SPSS versi 14.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 20 ekor mencit galur *Balb/c* yang berumur antara 8–12 minggu, berkelamin jantan, dengan berat badan 60 gram dan sehat, dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan. Kelompok pertama diberikan sari dan dimasukkan kuman *S.typhi*, Kelompok kedua tanpa diberikan sari, hanya dimasukkan kuman *S.typhi*. Kelompok ketiga diberikan obat tiamfenikol, ekstrak dan dimasukkan kuman *S.typhi*, sedangkan kelompok keempat hanya diberikan obat tiamfenikol selain kuman *S.typhi*. Terminasi hewan coba dilakukan pada akhir minggu ke empat untuk diambil darah dan organ ususnya.

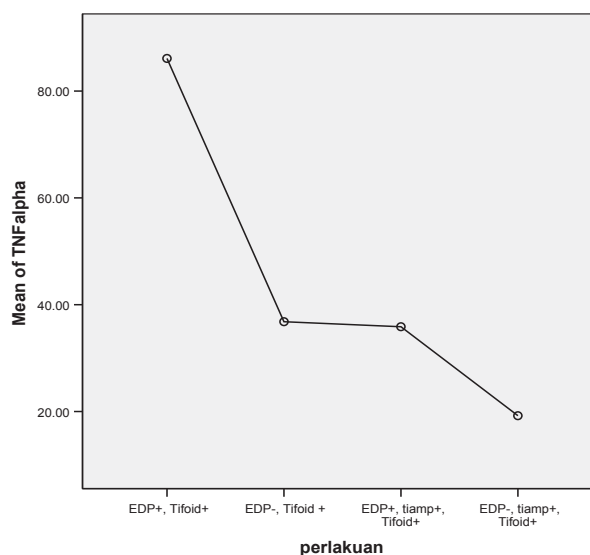
Darah hewan coba ditampung dalam wadah kedap udara yang mengandung *Lithium heparin*, kemudian dipusingkan dengan kecepatan 4.000 rpm selama 10 menit. Plasma yang terbentuk dipisahkan ke dalam tabung *aliquot* sebanyak 500 μ L. Periksaan kadar TNF- α plasma dapat dilihat di Tabel 1.



Gambar 1. A. Hewan coba diberikan sari *Centella asiatica*.
B. Saat terminasi hewan coba.

Berdasarkan uji normalitas data dengan *Shapiro-wilk* menunjukkan data bersebaran normal ($p > 0,05$). Uji homogenitas dengan *Levene's Test* menunjukkan bahwa keempat kelompok memiliki ragam homogen ($p = 0,430$). Pada uji *One-way ANOVA* menunjukkan ada perbedaan yang bermakna kadar TNF- α antara keempat kelompok ($p = 0,000$). Hasil uji *Post Hoc* dengan *LSD*, menunjukkan bahwa mencit yang diberikan sari daun piduh serta diinfeksi *S.typhi* menghasilkan peningkatan kadar TNF- α yang bermakna dibandingkan dengan yang tanpa diberikan ($p = 0,000$). Tahap pengobatan di mencit dengan infeksi *S.typhi* yang diberikan sari daun piduh dan obat tiamfenikol menunjukkan ada peningkatan yang bermakna kadar TNF- α dibandingkan dengan mencit yang terinfeksi *S.typhi* walau hanya mendapat obat yang sama ($p = 0,000$) (lihat Gambar 2).

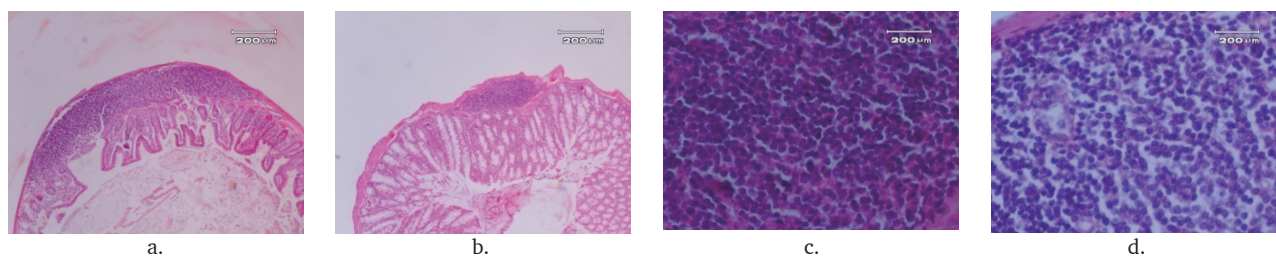
Pada pemeriksaan kultur empedu menunjukkan ada pertumbuhan kuman *S.typhi* di kelompok pertama dan kedua, sedangkan setelah pengobatan dengan tiamfenikol di kelompok ketiga dan keempat tidak menunjukkan ada pertumbuhan kuman *S.typhi* di biakan yang sejenis.



Gambar 2. Means Plot setiap kelompok perlakuan.

Tabel 1. Kadar TNF- α plasma hewan coba di setiap kelompok perlakuan

No	Kadar TNF- α (pg/mL)			
	Sari +, <i>S.typhi</i> +	Sari -, <i>S.typhi</i> +	Tiamf +, Sari +, <i>S.typhi</i> +	Tiamf +, Sari - <i>S.typhi</i> +
1	86,10	37,87	36,10	21,31
2	81,58	37,12	31,52	16,07
3	86,74	39,87	32,33	18,45
4	87,87	36,55	39,87	21,31
5	88,25	32,66	39,53	18,93
Rerata	86,10 \pm 2,67	36,81 \pm 2,63	35,87 \pm 3,90	19,21 \pm 2,19



Gambar 3. (a). Hiperplasi *plaque Peyer's* di mencit yang diberikan sari *Centella asiatica*. (b). Lebih besar dibandingkan dengan tanpa diberikan sari. (c). Tampak proliferasi sel limfosit pada pemberian sari *Centella asiatica*. (d). Lebih besar dibandingkan dengan tanpa diberikan sari

Amatan organ usus halus di setiap kelompok menunjukkan hiperplasi *plaque Peyer's* di mencit yang mendapatkan sari *Centella asiatica*. Mencit dengan infeksi *S.typhi* yang mendapat sari menunjukkan ada proliferasi limfosit dan hiperplasi *plaque Peyer's* lebih besar dibandingkan dengan mencit yang terinfeksi *S.typhi* tetapi tanpa mendapatkan sari *Centella asiatica*. Begitu juga pada tahap pengobatan, mencit yang terinfeksi *S.typhi* yang mendapat bahan tambahan sari *Centella asiatica* menunjukkan ada proliferasi limfosit dan hiperplasi *plaque Peyer's* yang lebih besar dibandingkan dengan mencit terkait, tetapi tanpa diberikan bahan tambahan sari (lihat Gambar 3).

Pegagan (daun piduh atau *Centella asiatica*) mengandung berbagai bahan aktif dan yang terpenting adalah triterfenoid safonin, termasuk *asiaticoside*, *centelloside*, *madecassoside* dan asam asiatik. Komponen yang lain adalah flavonoid, minyak atsiri, samak, fitosterol, asam amino dan karbohidrat.⁷

Mekanisme *Centella asiatica* untuk mengaktifkan makrofag belum jelas. Namun, diduga komponen pegagan seperti triterfenoid ditangkap oleh makrofag melalui reseptor protein G.⁸ Protein G dengan GDP yang terdapat di dalam membran sel, akan mendekati ligan tersebut. Sesudah itu GDP akan digantikan oleh GTP, sehingga protein G tersebut menjadi aktif. Ikatan α protein G dengan GTP menuju ke *adenylcyclase* (protein efektor) yang akan mengaktifkan *adenylcyclase* dan mengubah ATP menjadi cAMP sebagai *second messenger*.

Xu dkk⁹ melaporkan bahwa pemberian sari *Centella asiatica* meningkatkan fosforilasi sel yang berlanjut dengan peningkatan cAMP.⁹ Pada tahun 1993, Fuente dkk¹⁰ melaporkan keberadaan hubungan antara fungsi protein kinase C dengan tugas makrofag.¹⁰

Telitian ini menunjukkan bahwa pemberian sari daun piduh kepada mencit yang terinfeksi *S.typhi* meningkatkan kadar TNF- α dibandingkan dengan mencit yang tidak diberi. Kelompok mencit yang diberikan sari daun piduh terlebih dahulu dan kemudian diinfeksi kuman *S.typhi* pada minggu kedua menunjukkan kadar TNF- α bermakna lebih

tinggi ($86,10 \pm 2,67$ pg/mL) dibandingkan dengan kelompok mencit terkait, tetapi tanpa diberikan sari yang sama ($36,81 \pm 2,63$ pg/mL). Pada tahap pengobatan, kelompok mencit dengan infeksi *S.typhi* yang diberikan sari daun piduh dan tiamfenikol menunjukkan kadar TNF- α bermakna lebih tinggi ($35,87 \pm 3,90$ pg/mL) dibandingkan dengan kelompok mencit yang terkait, tetapi diberikan tiamfenikol tanpa sari yang sama. Kondisi ini menunjukkan bahwa pemberian sari daun piduh dapat meningkatkan aktivitas makrofag dan sel berinti satu lainnya yang dapat dilihat dari sekresi TNF- α di darah tepi mencit. Kwon dkk¹¹ mendapatkan bahwa ultrasonifikasi sari etanol daun piduh meningkatkan kadar TNF- α dan kadar IL-6 yang disekresikan oleh sel limfosit T. Lebih lanjut didapatkan bahwa dengan penambahan sari daun piduh menyebabkan aktivasi sel *Natural Killer* (NK) meningkat sebanyak 10%.¹¹

Mekanisme utama pertahanan tubuh terhadap *S.typhi* pertama kali melalui perlawanan oleh neutrofil, kemudian diikuti oleh sel berinti satu. Sel inflamasi tersebut menghasilkan sitokin TNF- α , *interferon-gamma* (IFN- γ), IL-1, IL-2, IL-6 dan IL-8. Sel *Kupffer* merupakan tempat utama untuk menghasilkan TNF- α dalam hati.^{12,13} TNF- α adalah sitokin yang dihasilkan oleh makrofag dan sel berinti satu lainnya, merupakan agen antibakterial yang baik terhadap *Salmonella spp.* khususnya *S.typhi*. TNF- α berhubungan dengan IFN- γ , IL-2 dan sitokin, yang dapat menetralkan bakteri invasif, di samping fagositosis oleh makrofag.¹⁴

Telitian yang dilakukan oleh Besung¹⁵ menunjukkan bahwa mencit dengan infeksi *S.typhi* yang diberikan sari *Centella asiatica* menunjukkan peningkatan aktivitas dan kemampuan fagositosis makrofag secara bermakna seiring dengan dosis sari *Centella asiatica* yang diberikan meningkat.¹⁵

Aktivitas makrofag tidak hanya ditentukan oleh bahan yang bersifat imunostimulan, melainkan harus dipicu oleh isyarat yang berasal dari antigen yang masuk ke dalam tubuh. Dinding sel *S.typhi* yang tersusun dari: polisakarida dan toksin yang dihasilkan kuman, segera dikenali oleh sel fagositik sebagai

antigen. Keberadaan antigen ini akan menyebabkan makrofag teraktivasi, selanjutnya berpindah ke arah sumber rangsangan. Selama inflamasi sel fagositik meninggalkan aliran darah menuju tempat infeksi sebagai respons terhadap bahan kimia (kemoatraktan) yang dihasilkan oleh kuman tersebut.¹⁶ Makrofag yang sedang fagositosis atau makrofag yang sedang aktif akan mengeluarkan berbagai sitokin proinflamasi seperti: TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2 dan IL-6 yang berfungsi untuk mengaktivasi makrofag atau sel limfosit T yang lain.¹⁷

Periksaan kultur empedu di kelompok yang diberikan tiamfenikol menunjukkan tidak ada pertumbuhan kuman *S.typhi*, baik yang diberikan sari maupun tanpa *Centella asiatica*. Sedangkan di kelompok mencit tanpa diberikan pengobatan dengan tiamfenikol menunjukkan ada pertumbuhan kuman *S.typhi* pada pemeriksaan kultur empedu. Hal ini menunjukkan bahwa sari *Centella asiatica* kurang kuat dalam membunuh *S.typhi* secara langsung, sehingga kuman *S.typhi* masih dapat tumbuh. Hal ini dapat dilihat pada pemeriksaan kultur empedu. Kandungan *Centella asiatica* seperti triterpenoid safonin dan flavonoid mampu berperan sebagai imunostimulan, sehingga meningkatkan aktivitas metabolisme di dalam sel makrofag. Metabolisme yang meningkat di dalam sel akan meningkatkan enzim dan bahan lain yang berperan dalam fagositosis, sehingga kemampuannya semakin meningkat.¹⁵

SIMPULAN

Didasari telitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian sari *Centella asiatica* kepada mencit yang diinfeksi kuman *Salmonella typhi* menunjukkan peningkatan kadar TNF- α yang bermakna. Di samping itu pemberian sari *Centella asiatica* dapat meningkatkan proliferasi limfosit serta hiperplasi *plaque Peyer's* di mencit yang terinfeksi *Salmonella typhi*.

Perlu diteliti lebih lanjut mengenai pemberian sari *Centella asiatica* bagi infeksi *S.typhi* ditinjau dari sekresi sitokin antiinflamasi dan mencari penganalisis yang paling kuat yang terkandung dalam *Centella asiatica* asli Bali.

DAFTAR PUSTAKA

1. Widodo D. Demam Tifoid. Dalam: Sudoyo AW, dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed Ke-5, Jakarta, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2007; 1752-6.
2. Lesser CF, Samuel I, and Miller. Salmonellosis. In: Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Ed., New York, McGraw-Hill, 2005; 897-900.
3. Lee TP, Stephen L, and Hoffman. Typhoid Fever. In: Strickland GT. Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 8th Ed., Philadelphia, W.B Saunders Company, 2000; 471-483.
4. Bagchi GD, Purl HS. *Centella asiatica* II. *Herba Hungarica*. 1989; 28 (1-2): 127-134.
5. Kartnig T. Clinical applications of *Centella asiatica* (L.) Urban. In herbs, spices and medicinal plants. In: Cracker LE, Simon JE (eds.). Recent advances in botani horticulture and pharmacology; Oryx Press: Phoenix, AZ, USA, 1988; vol.3. pp. 145-173.
6. Antony B, Santhakumari G, Merina B, Sheeba V, Mukkadan J. Hepatoprotective effect of *Centella asiatica* (L) I carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006; vol. 68. no. 6. pp. 772-776.
7. Satake T, Kamiya K, An Y, Oishi T, Yamamoto J. The anti thrombotic active constituents from *Centella asiatica*. *Biol. Pharm. Bull.* 2007; 30 (5): 935-940.
8. Ito Y, Pandey P, Place A, et al. The novel triterpenoid 2-cyano-3, 12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid induces apoptosis of human myeloid leukemia cells by a caspase-8-dependent mechanism. *Cell Growth & Differentiation*. 2000; 11: 261-267.
9. Xu Y, Cao Z, Khan I, Lou Y. Gotu Cola (*Centella asiatica*) extract enhances phosphorylation of cyclic AMP response element binding protein in neuroblastoma cells expressing amyloid beta peptide. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2008; 13 (3): 341-349.
10. Fuente MDL, Bernaez, Del-Rio M, Hernanz A. Stimulation of murine peritoneal macrophage functions by neuropeptide Y and peptide YY involvement of protein kinase C. *Immunology*. 1993; 80: 259-265.
11. Kwon MC, Han JG, Ha JH, et al. Immuno-regulatory effect on *Centella asiatica* L. Urban extraction solvent associated with ultrasonification process. *Korean Journal of Medical Crop Science*. 2008; 16: 294-300.
12. Eckmann L, Kagnoff MF, Fierrer J. Epithelial cells secrete the chemokine interleukin-8 in response to bacterial entry. *Infect. Immun.* 1993; 61: 4569-74.
13. McCormick BA, Parkos CA, Colgan SP, Carnes DK, Madara JL. Apical secretion of a pathogen-elicited epithelial chemoattractant activity in response to surface colonization of intestinal epithelia by *Salmonella typhimurium*. *J. Immunol.* 1998; 160: 455-66.
14. Andrade DR, Andrade JDR. Typhoid fever as cellular microbiological model. *Rev. Inst. Med. Trop.* 2003; 45 (4): 185-191.
15. Besung INK. Ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) meningkatkan aktivasi makrofag peritoneum dan titer antibodi pada mencit yang diinfeksi *Salmonella typhi*. Dalam Disertasi Program Pascasarjana Universitas Udayana. Denpasar. 2010; 1-92.
16. Oadrhiri Y, Silibile Y. Phagocytic and killing of intracellular pathogens: Interaction between cytokines and antibiotics. *Curr. Opin. Infect. Disease*. 2000; 13 (3): 233-45.
17. Spellberg B, Edward JE. Jr. Type 1/type 2 immunity in infectious disease. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 76-102.