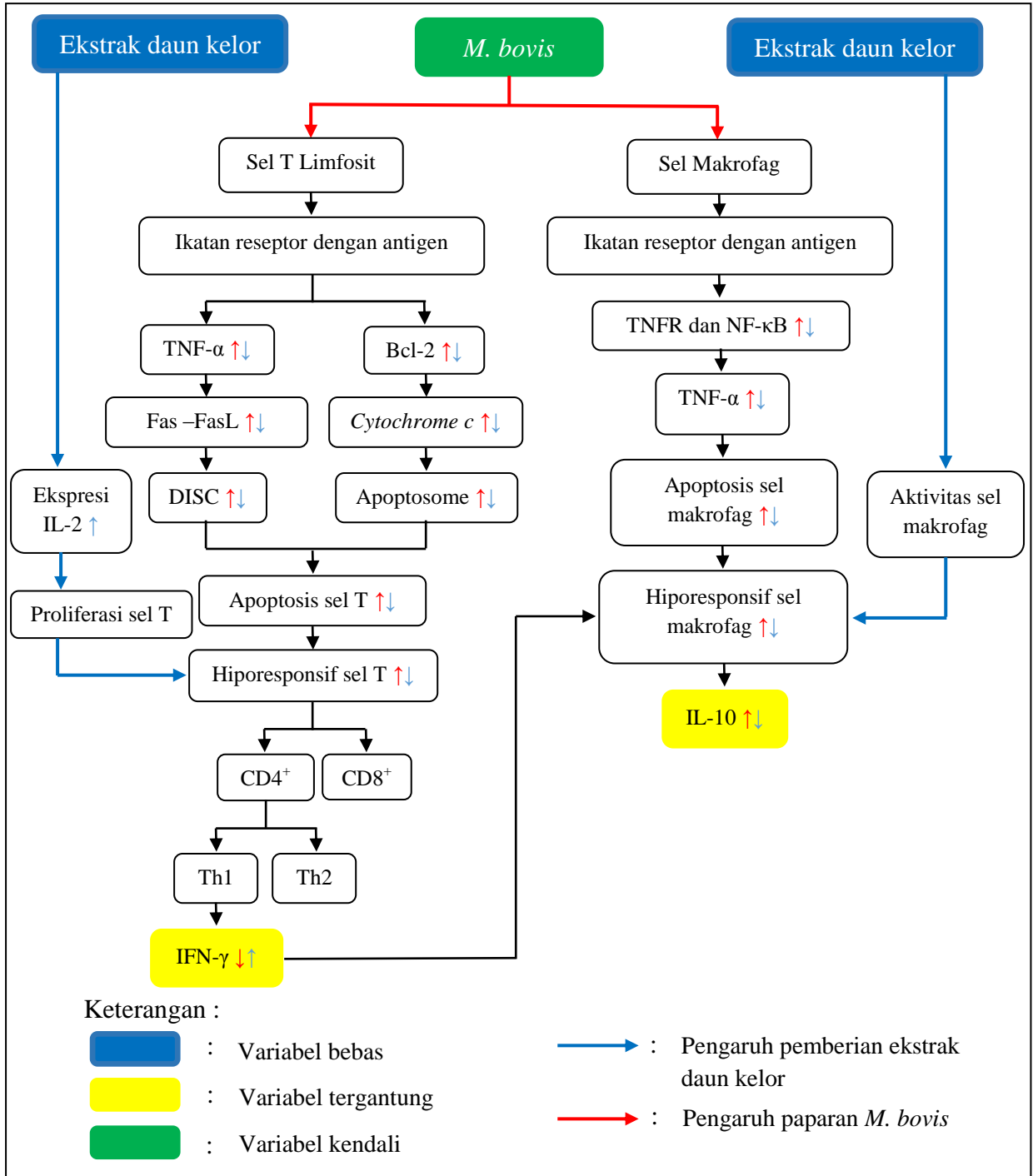


### BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1. Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka konseptual

Infeksi *M. bovis* akan mengakibatkan aktivasi sel T CD4<sup>+</sup> karena adanya ikatan dengan antigen atau komponen bakteri. Selain mengaktifkan sel T CD4<sup>+</sup>, infeksi *M. bovis* juga mengaktifkan makrofag karena komponen dinding sel bakteri, yaitu lipoprotein akan berikatan dengan *toll-like receptor* 2 (TLR-2) dari makrofag. Kedua jenis ikatan tersebut akan menginduksi apoptosis baik sel T maupun sel makrofag. Apoptosis sel T dapat terjadi pada dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik dan intrinsik. Jalur apoptosis secara ekstrinsik dipicu oleh sitokin TNF- $\alpha$  yang diperankan oleh reseptor kematian spesifik seperti CD95 (Fas). Fas *Ligand* akan berikatan dengan Fas dan membentuk DISC (*Death-Inducing Signaling Complex*). Sedangkan pada jalur intrinsik dipicu oleh aktivasi pro-apoptotik protein Bcl-2 yang menyebabkan pelepasan *cytochrome c* dari mitokondria yang memicu pembentukan kompleks protein, yaitu apoptosome yang berfungsi untuk menerima dan mengaktifkan caspase, kemudian menginisiasi cascade yang akan mendegradasi sitoplasmik dan protein skeletal, aktivasi endonuklease, dan berakhir pada kematian sel. Sedangkan pada sel makrofag, apoptosis terjadi karena di mediasi oleh ikatan LAM dan TLR-2 yang menginduksi aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- $\kappa$ B) dan *soluble* TNF receptor 2 (sTNFR2), sehingga menginduksi aktivitas pro-apoptotik TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  mengaktifkan dua jalur baik pro-apoptotik maupun anti-apoptotik. TNF- $\alpha$  dapat menginduksi apoptosis dengan aktivasi dari caspase 8 dan 10, tetapi juga dapat menghalangi apoptosis melalui NF- $\kappa$ B yang dapat menginduksi ekspresi dari gen anti-apoptotic seperti Bcl-2.

Kondisi tersebut mengakibatkan *M. bovis* dapat bertahan hidup, berkembang, melakukan invasi serta merusak sel-sel tubuh sehingga sel dalam tubuh mengalami hiporesponsif ditandai dengan adanya penurunan jumlah sel yang mengekspresikan IFN- $\gamma$  dikarenakan banyaknya sel yang mengalami apoptosis. Kondisi yang berbeda terjadi pada produksi sitokin IL-10 yang mengalami peningkatan produksi IL-10 karena efek dari sifat yang dimiliki yaitu anti-inflamatori. IL-10 bekerja untuk menekan proliferasi sel Th1 yang efektif terhadap mikroba intraselular. Produksi IL-10 mengakibatkan deaktivasi makrofag dan penurunan produksi IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  merupakan sel pro inflamatori yang dapat mengaktivasi faktor-faktor inflamasi lainnya serta sel-sel fagosit, sehingga dapat menghambat pertumbuhan bakteri.

Ekstrak daun kelor memiliki fungsi sebagai imunomodulator dan anti-inflamasi. Pemberian ekstrak daun kelor akan menyebabkan peningkatan sistem imun ditandai dengan peningkatan sel T CD4<sup>+</sup> atau sering disebut sel *T helper* dengan dipicu oleh peningkatan ekspresi IL-2. Saponin dan flavonoid merupakan substansi yang berperan dalam memicu *up regulation* sel *T helper* dengan cara memacu peningkatan produksi sitokin. Sel *T helper* 1 (Th1) memproduksi IFN- $\gamma$  yang merupakan senyawa yang berperan dalam aktivasi makrofag, meningkatkan kemampuan untuk proses fagositosis, dan menghancurkan mikroba. Peningkatan produksi IFN- $\gamma$  menyebabkan penurunan produksi IL-10 yang merupakan sitokin anti-inflamatori karena terjadinya peningkatan aktivitas sel T, sehingga IFN- $\gamma$  mengaktifkan

makrofag untuk memproduksi *Reactive Oxygen Intermediate* (ROI) dan enzim-enzim yang dapat membunuh bakteri. IFN- $\gamma$  merangsang produksi isotop antibodi yang mengaktifkan komplemen dan melapisi (opsonisasi) bakteri, sehingga dapat meningkatkan fungsi makrofag.

### **3.2. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis penelitian: ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam*) memiliki efek sebagai imunostimulator terhadap infeksi *M. bovis* yang mampu meningkatkan sekresi sitokin IFN- $\gamma$  yang diproduksi oleh sel T CD4<sup>+</sup> dan penurunan sekresi IL-10 dalam proses aktivitas makrofag.