

## BAB I PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Periode neonatus adalah periode kritis pada masa kehidupan manusia, karena respon imun selulernya mempunyai karakteristik yang cenderung bersifat imunotoleran didominasi oleh respon *Th2* (Gervasi dan Horton, 2014). Selain itu pada masa ini diversitas ekosistem neonatus lebih rendah dari orang dewasa (Tanaka dan Nakayama, 2017). Hal ini menyebabkan peningkatan kerentanan terutama terhadap infeksi (Dowling dan Levy, 2014). Kematian bayi pada periode neonatus terjadi sekitar 45% dari seluruh kematian pada anak-anak. Penyebab kematian ini 3% disebabkan oleh infeksi pneumonia pada masa neonatus, 12% oleh pneumonia post neonatus, 9% oleh diare *post* neonatus dan 1 % karena measles (UNICEF, 2015).

Perkembangan sistem imun baik di mukosa maupun sistemik pada neonatus diketahui sangat dipengaruhi oleh sinyal, yang dipicu oleh paparan mikrobiota komensal (Randall dan Mebius, 2014), sitokin pro inflamasi seperti *IL-12*, *Interferon- $\gamma$* , dan lingkungan mikro yang kaya *retinoic acid(RA)* ((Randall dan Mebius, 2014; Gervasi dan Horton, 2014). Paparan dan kolonisasi mikrobiota pada periode ini, akan mempengaruhi kesehatan bayi sampai dengan dewasa nanti. Semakin cepat diversitas mikrobiota neonatus menyerupai dewasa maka akan semakin baik perkembangan sistem imunnya (Robertson *et al*, 2018). Paparan mikrobiota pada awal kehidupan bayi dipengaruhi oleh metode kelahiran, pemberian ASI, paparan antibiotik, paparan lingkungan, nutrisi dll (Gritz dan Bandhari, 2015).

Secara alamiah perlindungan pada awal kehidupan bayi sangat bergantung pada air susu ibu yang diketahui dapat mensuplai nutrisi, mikrobiota dan zat-zat yang lain yang penting seperti vitamin A untuk memperkuat sistem tubuhnya(Robertson *et al*, 2018). Pemberian antibiotik peripartum diketahui juga akan mempengaruhi diversitas mikrobiota dalam ASI dan hal ini juga akan

*commit to user*

menyebabkan disbiosis pada bayi (Robertson *et al*, 2018). Diversitas mikrobiota yang rendah pada neonatus adalah salah satu bentuk dari disbiosis yang akan menyebabkan berbagai penyakit baik penyakit infeksi maupun non infeksi (Levy *et al*, 2017). Saat ini disbiosis merupakan masalah kesehatan global karena disbiosis merupakan akar masalah dalam masalah kesehatan bukan hanya infeksi akan tetapi juga penyakit metabolik, imunologi dan keganasan (Levy *et al*, 2017),

Di sisi lain beberapa penelitian menunjukkan bahwa ternyata banyak ibu menyusui di negara miskin seperti di benua Asia mengalami defisiensi vitamin A yang merupakan bahan baku dari RA ((Levy *et al*, 2017; Ross,2012). Pada kondisi ini ASI tidak dapat secara maksimal mensuplai mikrobiota penting dan vitamin A yang dibutuhkan oleh bayi. Adanya kenyataan ini menunjukkan bahwa selain ASI, bayi membutuhkan cara lain untuk mensuplai mikrobiota komensal yang kompleks dan kebutuhan vitamin A yang diperlukan agar tubuhnya tidak mengalami disbiosis dan perkembangan sistem imun mukosa maupun sistemik yang optimal dan seimbang.

Keseimbangan sistem imun neonatus dapat tercermin dari profil limfosit T di sirkulasi, meliputi jumlah limfosit  $TC4^+$ ,  $CD8^+$ , T memori, *Treg* dan limfosit total. Perkembangan sistem imun adaptif memerlukan interaksi dengan sistem imun alamiah (*innate immune system*) terutama sel penyaji antigen seperti *DCs*. Terdapat beberapa cara untuk meningkatkan diversitas mikrobiota dan respon imun seluler pada neonatus seperti pemberian ASI, probiotik, *microbial transplant therapy (MMT)*, pemberian imunoterapi seperti *IL-12* rekombinan dan vaksinasi (Gritz dan Bhandari,2015; Morris dan Surendran, 2016).

Respon imun seluler pada dasarnya memerlukan sitokin seperti *IL-12* yang disekresikan oleh *DCs11b<sup>+</sup>*. *Interleukin 12 (IL-12)* ini secara alamiah disekresikan oleh *DCs*, makrofag, sel *Langerhans* dan keratinosit. *Interleukin12 (IL-12)* adalah sitokin yang berperan dalam aktivasi sel T naif menjadi limfosit T  $CD8^+$  yang terutama berperan dalam pertahanan terutama terhadap virus (Kieper *et al*, 2019). Pada neonatus sekresi *IL-12* cenderung lambat oleh karena adanya *down regulasi* pada jalur sinyalnya. Hal ini menyebabkan sistem

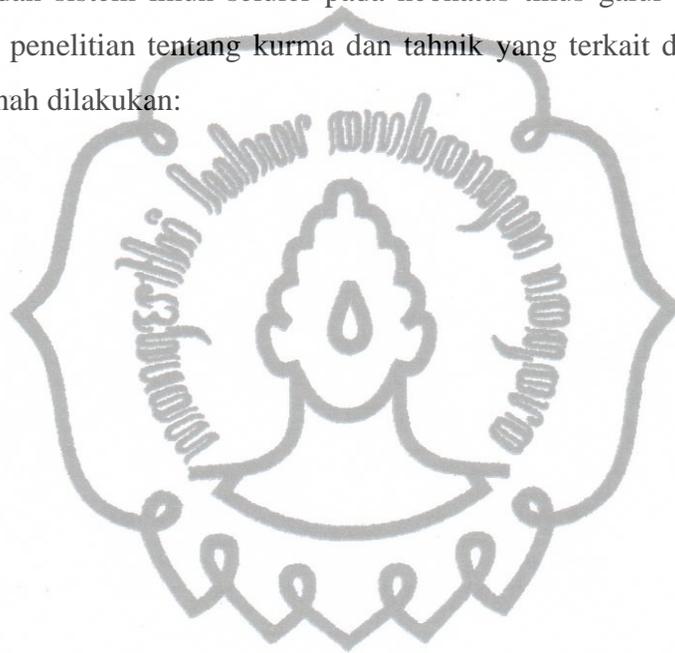
imun pada neonatus cenderung toleran dan respon sel T condong pada *Th2*. Penggunaan *IL-12* rekombinan secara intra nasal diketahui dapat memicu perkembangan sel memori dan respon limfosit *Th1* (Morris and Surendran, 2016). Pemberian *IL-12* beserta antigen virus di mukosa nasal akan mengaktifasi sel *DCs* di area *nasopharyngeal associated limfoid tissue (NALT)* akan menstimulasi sistem imun baik *innate* dan *adaptive* di area induktifnya dan menyebarkannya secara sistemik ke area efekturnya (Lee *et al*, 2015).

Tahnik adalah perlakuan mengunyah kurma dan menggoreskannya ke langit-langit mulut dan gingsiva bayi yang merupakan bagian dari ajaran Islam (Achmad, 2013; Al-Asqalani, 2014). Tahnik telah dipraktekkan sejak 14 abad yang lalu dan diyakini dapat memberikan perlindungan kepada bayi baru lahir dan tidak bertujuan untuk memberikan makanan, sehingga pelaksanaannya hanya dilakukan satu kali. Salah satu keyakinan tentang manfaat tahnik adalah karena tahnik merupakan kombinasi dari saliva dan kurma Ajwa yang keduanya disebutkan dalam hadist mempunyai khasiat perlindungan dan pengobatan.

Belum diketahui apakah tahnik dapat meningkatkan ekspresi *IL-12* di mukosa dan respon imun seluler pada neonatus. Penelitian ini menggunakan metode tahnik dengan kurma ajwa yang dilembutkan dengan mencampurnya dengan saliva tikus jantan. Tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah neonatus tikus galur Wistar. Galur tikus ini adalah jenis tikus yang berukuran besar dan mempunyai karakteristik tidak mudah muntah. Pada penelitian ini digunakan saliva dari tikus jantan untuk menyesuaikan dengan ajaran Rasulullah SAW yaitu bahwa pentahnik adalah laki-laki. Saat ini diketahui bahwa laki-laki dewasa mempunyai respon imun yang berbeda dengan wanita dipengaruhi oleh hormon androgen, yang mungkin akan mempengaruhi kandungan salivanya (Baratawidjaya dan Rengganis, 2013). Pengamatan dilakukan pada ekspresi *IL-12* di mukosa palatum dan gingsiva dengan menggunakan pengecatan imunohistokimia. Sistem imun seluler diamati dengan menghitung Jumlah total limfosit, limfosit T *CD4<sup>+</sup>*, *CD8<sup>+</sup>*, limfosit memori T *CD8<sup>+</sup>* dan *Treg FoxP3<sup>+</sup>* di darah diukur dengan *flowcytometer* .

## B. Keaslian Penelitian

Pencarian literatur menggunakan metode *browsing* melalui <http://www.google.com> menggunakan kata kunci “tahnik, *tahneek*, *tahneeq*, *palm dates*”, dan “*palm dates immunity*”. Hasil pencarian menunjukkan belum ada penelitian tentang bagaimana pengaruh tahnik terhadap ekspresi *IL-12* di mukosa dan sistem imun seluler pada neonatus tikus galur Wistar. Berikut ini beberapa penelitian tentang kurma dan tahnik yang terkait dengan sistem imun yang pernah dilakukan:



**Tabel 1.1. Penelitian-penelitian terdahulu tentang kurma dan tahnik .**

Publikasi	Hasil penelitian	Perbedaan penelitian
<p>Karasawa <i>et al</i> (2011). Amatured fruit extract of date palm tree (<i>Phoenix dactylifera L</i>) stimulates the cellular immune system in mice. <i>J. Agric. Food Chem.</i> 11287–93</p>	<p><i>In vivo</i>: ekstrak air kurma dan ekstrak prune meningkatkan jumlah <i>DCs I1b</i><sup>+</sup> yang mengkespresikan <i>IL-12</i>, limfosit <i>CD4</i><sup>+</sup> yang meksepresikan <i>IFN-γ</i><sup>+</sup>, dan makrofag (<i>CD49</i><sup>+</sup>) yang mengekspresikan <i>IFN-γ</i><sup>+</sup> ), merata tertinggi pada tikus yang diberi ekstrak air kurma. <i>In vitro</i>: ekstrak air kurma meningkatkan ekspresi <i>mRNA IFN-γ</i> di Peyer's patches. Zat aktif berupa <i>Chlorogenik acid</i> dan <i>caffaic acid</i> meningkatkan jumlah limfosit <i>CD4</i><sup>+</sup><i>IFN γ</i><sup>+</sup>, sedangkan polifenol yang lain meningkatkan <i>IFN-γ</i><sup>+</sup><i>CD49b</i><sup>+</sup> dan sel <i>DCs IL-12</i><sup>+</sup><i>CD11b</i><sup>+</sup>. Kandungan kurma yang lain yang tidak larut terbukti dapat meningkatkan jumlah <i>IFN-γ</i><sup>+</sup><i>CD49b</i><sup>+</sup> dan <i>DCs IL-12</i><sup>+</sup><i>CD11b</i><sup>+</sup></p>	<p>Jenis perlakuan, metode dan jenis tikus tikus yang digunakan pada penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya.</p>
<p>Karasawa K dan Otani H. (2013). Anti allergic property of matured fruit extract of date palm tree (<i>Phoenix dactylifera L</i>) in mite-sensitized mice. <i>J Nutri Vitaminol</i>, , 58:272-277</p>	<p><i>In vivo</i> pada tikus dewasa model: tikus yang diberi ekstrak air kurma peroral lebih jarang mengalami bersin dan menggosok hidungnya, selain itu jumlah IgE spesifik dan sel mast di serum darah dan di limpanya juga lebih rendah.</p>	
<p>Puri et al.(2000). Immunostimulantactivity of dry foods and plantsused in Indian traditional medicalsystem in mother after child birhand invalid. <i>J.etnopharm.</i> 71:89-92.</p>	<p><i>In vivo</i> pada tikus Balb/C betina dewasa: menggunakan 5 macam tumbuhan yang sering digunakan pada ibu post partum, salah satunya kurma. Kurma terbukti dapat meningkatkan <i>macrophage migration index (MMI)</i>, <i>titer haemaglutinine antibody (HI)</i> dan <i>plaque forming cells count (PFC)</i>. Kurma bukan hanya menstimulasi sistem imun <i>innate</i> tapi juga sistem adaptif.</p>	
<p>Dzikro A. Pengaruh kurma tahnik terhadap jumlah limfosit, leukosit, monosit dan antibodi pada mencit. Skripsi, (2012). Belum dipublikasi</p>	<p><i>In vivo</i> pada mencit dewasa jantan galur DDY yang diinfeksi <i>Salmonella thypi</i>. Kelompok kontrol menggunakan vaksin <i>Thypoid</i>, dan kelompok tahnik diberi kunyahan kurma selama 2 minggu. Tahnik meningkatkan jumlah total leukosit. Pemberiannya selama 1 hari, 1 minggu dan 2 minggu meningkatkan prosentase limfosit. Titer antibodi dan <i>survival rate</i> antara kelompok tahnik dan vaksin tidak berbeda signifikan.</p>	

<p>Susilorini <i>et al</i>(2015) Stimulation of the Gut Immune System in Neonatal Wistar Rat using tahneeq and breastmilk. Eprosiding in kneepublishing.com</p>	<p>Tahneeq dapat meningkatkan jumlah limfosit intraepitel dan diameter <i>Peyer's patch</i>.</p>
<p>Susilorini <i>et al</i>( 2017) Tahnik is a Natural Technique for Intra Mucosal Immunization Which is Able to Enhance Adaptive Immunity of Neonatal Wistar Rats Prosiding seminar perubatan Nusantara September 14-18, 2017, Kuala Terengganu, Malaysia</p>	<p>Rerata jumlah limfosit intra epitel usus halus tertinggi terdapat pada kelompok yang mendapatkan tahnik (P1) (346,8±2,40). Tahnik meningkatkan jumlah limfosit intraepitel ileum. Tahnik meningkatkan jumlah limfosit dalam sirkulasi darah kelompok tahnik pada hari ke-8 (79,16±4,40) Tahnik meningkatkan jumlah limfosit intraepeitel dan jumlah limfosit di darah.</p>
<p>Susilorini <i>et al</i> (2017). Tahneeq increases villus height of the small Intestine 2<sup>nd</sup> International WIHU congress December 18-19, 2017, hotel Hilton Bosmonti, Istambul. Turki</p>	<p>Rerata tertinggi villi jejenum pada kelompok yang diberi tahnik (234.8±22.57 mm) terdapat perbedaan antara kontrol kelompok yang di tahnik , akan tetapi antara kelompok tahnik dengan kelompok yang diberi kunyahan kurma peroral tidak berbeda. Tidak ada pengaruh goresan terhadap tinggi villi usus.</p>

### C. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka didapatkan masalah:

“ Apakah tahnik kurma Ajwa dapat meningkatkan ekspresi *IL-12* di mukosa palatum dan profil limfosit T di sirkulasi meliputi jumlah limfosit T  $CD4^+$ , *TregFoxP3*, limfosit T  $CD8^+$ , Limfosit memori  $TCD8^+CD44^+$ , dan total limfosit di darah dari neonatus tikus galur Wistar?”.

### D. Tujuan Penelitian

#### 1. Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh imunomodulasi tahnik kurma Ajwa terhadap peningkatan ekspresi *IL-12* di mukosa dan profil limfosit T di sirkulasi meliputi jumlah limfosit T  $CD4^+$ , *TregFoxP3*<sup>+</sup>, limfosit T  $CD8^+$ , Limfosit memori  $TCD8^+CD44^+$  dan total limfosit di darah dari neonatus tikus galur Wistar secara sistemik.

#### 2. Tujuan Khusus

- a. Membuktikan bahwa tahnik kurma Ajwa dapat meningkatkan ekspresi *IL-12* di mukosa.
- b. Membuktikan bahwa tahnik kurma Ajwa meningkatkan jumlah limfosit T  $CD4^+$  di darah
- c. Membuktikan bahwa tahnik kurma Ajwa meningkatkan jumlah limfosit *TregFoxP3*<sup>+</sup> di darah.
- d. Membuktikan bahwa tahnik kurma Ajwa meningkatkan jumlah limfosit T  $CD8^+$  di darah
- e. Membuktikan bahwa tahnik kurma Ajwa meningkatkan jumlah limfosit T memori  $CD8^+ CD44^+$  di darah.
- f. Membuktikan bahwa tahnik kurma Ajwa meningkatkan jumlah limfosit total di darah

### E. Manfaat Penelitian

#### 1. Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data empiris bahwa tahnik kurma Ajwa dapat meningkatkan perkembangan sistem imun baik lokal maupun sistemik pada neonatus.

## 2. Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat tahnik bagi sistem imun bayi baru lahir sebagai metode imunisasi intra mukosa alamiah dan *microbial transplant therapy (MTT)* alamiah.

Penelitian ini dapat menjadi inspirasi bagi pengembangan vaksinasi intramukosa pada neonatus.

