

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.)**

##### **1. Taksonomi**

Kedudukan tanaman mahkota dewa dalam taksonomi menurut Winarto (2003) dan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan termasuk dalam :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Thymelaeaceae
Suku	: Thymelaeaceae
Marga	: Phaleria
Spesies	: <i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl.

## 2. Morfologi

### a. Batang

Batang mahkota dewa terdiri atas kulit kayu. Kulit batangnya berwarna cokelat kehijauan, sementara kayunya berwarna putih. Batangnya bulat, permukaannya kasar, dan bergetah, percabangan simpodial. Diameter batang tanaman dewasa mencapai 15 cm (Harmanto, 2003).

### b. Bunga

Bunga mahkota dewa mekar sepanjang tahun. Letaknya tersebar di batang atau ketiak daun, bentuk tabung, berukuran kecil, berwarna putih dan harum (Lisdawati, 2003).

### c. Buah

Buah mahkota dewa berbentuk bulat, diameter 3-5 cm, permukaan licin, dan beralur. Ketika muda warnanya hijau dan merah setelah masak. Ukurannya bervariasi, dari sebesar bola pingpong hingga sebesar buah apel merah. Daging buah berwarna putih, berserat dan berair. Biji bulat, keras, dan berwarna cokelat (Lisdawati, 2003).

### d. Akar

Berakar tunggang dan berwarna kuning kecokelatan. Perbanyak dengan cangkok dan bijinya. Panjang akarnya bisa mencapai 100 cm (Harmanto, 2003).

e. Daun

Daun mahkota dewa merupakan daun tunggal. Bentuknya sekilas lonjong langsing, memanjang dan berujung lancip. Letak daun berhadapan, bertangkai pendek, bentuknya lanset atau jorong, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, pertulangan menyirip, permukaan licin, warna hijau tua, panjang 7-10 cm dan lebar 2-5 cm. Sekilas bentuknya mirip daun jambu air, tetapi lebih langsing. Teksturnya lebih liat daripada daun jambu air. Daun tua bewarna lebih gelap daripada daun muda. Permukaannya licin dan tidak berbulu. Bagian atas bewarna lebih tua daripada permukaan bagian bawah. Pertumbuhannya lebat dan panjangnya bisa mencapai 7-10 cm dan lebarnya 3-5 cm. Daun mahkota dewa termasuk bagian pohon yang paling sering dipakai untuk pengobatan. Penyakit antara lain lemah syahwat, disentri, alergi dan tumor (Harmanto, 2003).



**Gambar 3.** Buah mahkota dewa (Harmanto, 2002).

### **3. Kandungan Kimia Mahkota Dewa**

Mahkota dewa kaya akan kandungan kimia, tetapi belum semuanya terungkap. Di dalam kulit buah mahkota dewa terkandung senyawa *alkaloid*, *saponin*, dan *flavonoid*. Bijinya dianggap beracun, sehingga hanya digunakan sebagai obat luar untuk mengobati penyakit kulit. Di dalam daun mahkota dewa terkandung *alkaloid*, *saponin*, serta *polifenol* (Harmanto, 2003).

Batang mahkota dewa tidak dianjurkan karena membahayakan. Oleh sebab itu, bagian tanaman ini yang digunakan untuk obat biasanya hanya daun dan buahnya baik dalam keadaan segar ataupun setelah dikeringkan. Karena termasuk tanaman obat yang keras dan beracun, lebih baik bagian yang digunakan tersebut adalah yang telah dikeringkan. Bila dimakan segar, getahnya panas dan melepuhkan kulit dalam mulut. Kandungan buah mahkota dewa terdiri dari golongan *alkaloid*, *flavonoid*, dan *saponin* (Rohyami, 2008).

### **4. Efek Kandungan Mahkota Dewa**

Ekstrak etanol buah mahkota dewa memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi obat antikanker (Syukri, 2008). Ekstrak kloroform buah mahkota dewa mempunyai potensi sitotoksik yang cukup tinggi, kemampuan

menghambat proliferasi sel T47D yang cukup baik, dan dapat memacu terjadinya proses apoptosis pada sel T47D (Nurulita & Siswanto, 2007).

Pemberian rebusan buah mahkota dewa menurunkan hitung jumlah koloni kuman pada hepar mencit BALB/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*. Maratani (2006) juga mengatakan terdapat peningkatan produksi *Reactive Oxygen Intermediate* (ROI) makrofag, yaitu enzim pembunuh bakteri, pada mencit yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* (Sanjaya, 2006).

Pengujian kandungan antioksidan mahkota dewa menggunakan metoda efek penangkapan radikal bebas DPPH (*Diphenyl Picryl Hydrazil*) yang prinsipnya adalah penangkapan hidrogen dari antioksidan oleh radikal bebas. Dalam hal ini DPPH menjadi sumber radikal bebas untuk mengetahui daya inhibisi diatas 50%. Didapatkan bahwa hanya bagian buah muda dan buah yang memiliki daya inhibisi diatas 50% (Soeksmanto, 2006).

Senyawa flavonoid mempunyai khasiat sebagai antioksidan dengan menghambat berbagai reaksi oksidasi serta mampu bertindak sebagai pereduksi radikal hidroksil, superoksida dan radikal peroksil. Semakin tinggi kadar flavonoid, maka potensi antioksidannya akan semakin tinggi (Satria, 2005)

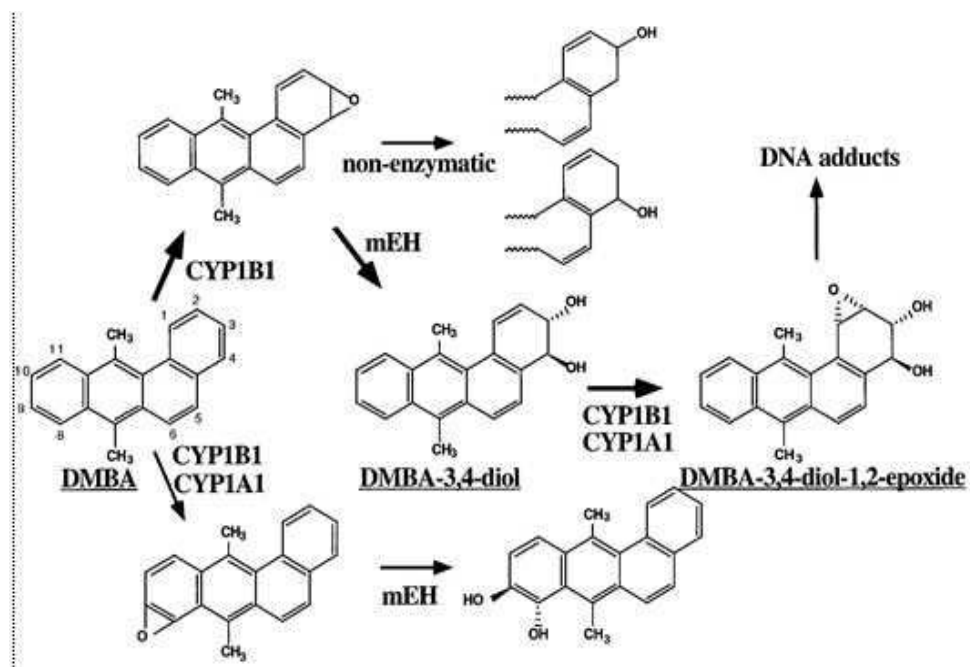
## B. 7,12-DIMETILBENZ(*a*)ANTHRACEN (DMBA)

Senyawa 7,12-dimetilbenz(*a*)anthracene (DMBA) adalah zat kimia yang termasuk dalam *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH) yang dikenal bersifat mutagenik, teratogenik, karsinogenik, sitotoksik, dan immunosupresif. Senyawa ini ditemukan pada pecahan tar dari asap rokok, sebagaimana pada gas pembuangan mobil dan asap dari tungku perapian (Kim *et al.*, 2010).

Menurut *Division of Occupational Health and Safety National Institutes of Health*, DMBA yang mempunyai 4 cincin *benzene* termasuk dalam tujuh PAH yang dapat menyebabkan kanker pada manusia (Al-Attar, 2004).

*Polycyclic aromatic hydrocarbons* merupakan kelompok polutan organik yang dilepaskan ke lingkungan dalam jumlah besar, terutama dari aktivitas manusia. *Polycyclic aromatic hydrocarbons* cukup diantisipasi menjadi karsinogen berdasarkan bukti karsinogenisitas yang cukup memadai pada hewan percobaan. *Polycyclic aromatic hydrocarbons* 7,12-dimetilbenz[*a*]anthracene (DMBA) berperan sebagai karsinogen poten dengan menghasikan berbagai metabolik intermediat reaktif yang diketahui dapat menginduksi kerusakan enzim-enzim yang terlibat dalam perbaikan DNA dan biasanya digunakan untuk menginduksi kanker hati pada hewan percobaan (Sharma *et al.*, 2012).

Proses metabolisme DMBA menjadi senyawa yang lebih toksik yaitu DMBA dioksidasi oleh sitokrom P<sub>450</sub> CYP<sub>1</sub>B<sub>1</sub> (*cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1*) menjadi DMBA-3,4-epoksida, kemudian diikuti hidrolisis epoksida oleh enzim mEH (*mikrosomal epoksid hidrolase*) menjadi metabolit *proximate carcinogen* DMBA-3,4-diol. Metabolit ini kemudian dioksidasi oleh CYP<sub>1</sub>A<sub>1</sub> (*cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1*) atau CYP<sub>1</sub>B<sub>1</sub> menjadi metabolit *ultimate carcinogen* yaitu DMBA-3,4-diol-1,2-epoksida yang memiliki kemampuan membentuk DNA *adducts*. Cincin lain yang mengalami hidroksilasi dan hidroksilasi metil dari DMBA menghasilkan metabolit tidak aktif yang tidak dapat berikatan dengan DNA. Jalur metabolisme DMBA ditunjukkan pada gambar 4 (Gao *et al.*, 2007).



**Gambar 4.** Jalur Metabolisme DMBA (Gao *et al.*, 2007)

Karsinogen DMBA disamping sebagai stressor oksidatif yang bersifat genotoksik, juga immunosupresif. Stres oksidatif oleh karena radikal bebas atau prooksidan intrasel berlebihan bisa terjadi pada sel yang terpapar metabolit DMBA. Salah satu hasil metabolisme DMBA oleh CYP1 adalah pembentukan metabolit kation radikal reaktif, sebagai salah satu sumber reaksi prooksidan. Telah dibuktikan bahwa metabolisme DMBA menjadi metabolit aktif yang bersifat immunosupresan melibatkan enzim CYP1B1 dan *mychrosomal epoxide hidrolase* (Gao *et al*, 2007).

DMBA terbukti dapat menginduksi produksi ROS yang mengakibatkan peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan deplesi dari sel sistem pertahanan antioksidan (Kasolo *et al.*, 2010).

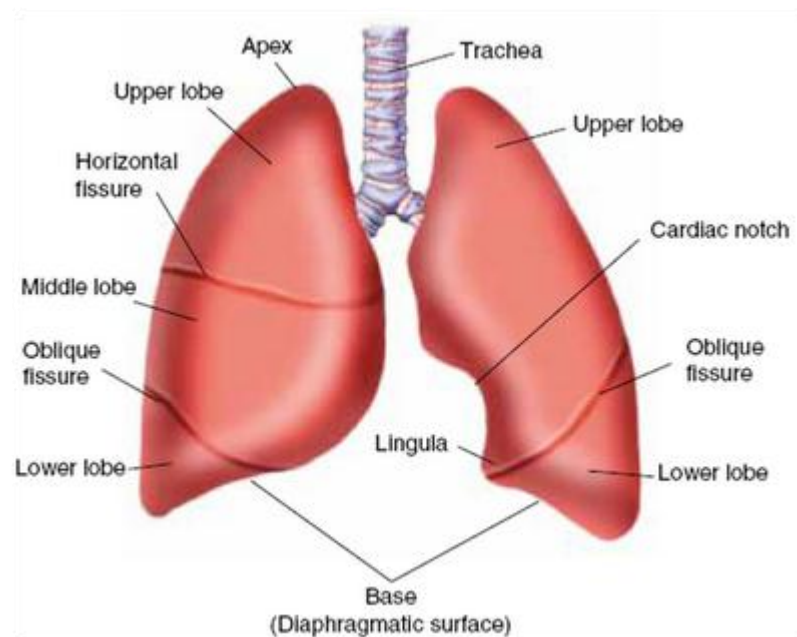
Perubahan-perubahan tersebut akan menyebabkan mutasi gen yang dapat menginisiasi sel-sel kanker. Mutasi gen dapat menyebabkan disfungsi pada tahap-tahap yang berbeda pada jalur sinyal *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) dalam menginduksi apoptosis, diantaranya supresi dari ekspresi *Death Receptor* (DR) dan ekspresi berlebihan dari *cellular FLICE inhibitory protein* (c-FLIP) sehingga *cysteine-aspartic acid protease-8* (*caspase-8*) tidak dapat teraktivasi dan sel-sel kanker tersebut dapat terhindar dari apoptosis (Zhang, 2005).



## C. Paru-Paru

### 1. Anatomi Paru

Paru adalah organ berbentuk piramid seperti spons dan berisi udara yang terletak dirongga toraks. Paru merupakan jalinan atau susunan bronkus, bronkiolus, bronkiolus respiratori, alveoli, sirkulasi paru, saraf, dan sistem limfatik. Paru adalah alat pernapasan utama yang merupakan organ berbentuk kerucut dengan apeks di atas dan sedikit lebih tinggi dari klavikula didalam dasar leher (Sloane, 2003).



**Gambar 5.** Anatomi Paru-Paru (Faiz & Moffat, 2011)

Paru dibagi menjadi beberapa lobus oleh fisura. Paru kanan dibagi menjadi 3 lobus oleh 2 fisura, sedangkan paru kiri terbagi 2 lobus oleh 1 fisura. Paru memiliki hilus paru yang dibentuk oleh a. pulmonalis, v. pulmonalis, bronkus, a. Bronkialis, v. bronkialis, pembuluh limfe, persarafan, dan kelenjar limfe (Moore, 2009).

Paru dilapisi oleh pleura. Pleura terdiri dari pleura viseral yang melekat pada paru dan tidak dapat dipisahkan dan pleura parietal yang melapisi sternum, diafragma, dan mediastinum. Diantara kedua pleura tersebut terdapat rongga pleura yang berisi cairan pleura sehingga memungkinkan paru untuk berkembang dan berkontraksi tanpa gesekan (Moore, 2009).

## **2. Fisiologi Paru**

Sistem pernapasan terdiri atas dua paru sebagai organ utama beserta sistem saluran yang menghubungkan jaringan paru dengan lingkungan luar. Sistem respirasi secara umum dibagi 2 bagian utama. Bagian konduksi adalah saluran napas solid baik di luar maupun di dalam paru yang menghantar udara ke dalam paru untuk respirasi, yang terdiri dari rongga hidung, nasofaring, laring, trakhea bronkus, bronkiolus sampai bronkiolus terminals dan bagian respiratorius adalah saluran napas di dalam paru tempat berlangsungnya respirasi atau pertukaran gas, di mulai dari bronkiolus respiratorius sampai alveoli. Udara

didistribusikan ke dalam paru-paru melalui trakea, bronkus, dan bronkiolus. Trakea disebut cabang pertama saluran nafas, dan kedua bronkus kiri dan kanan adalah cabang kedua, tiap-tiap bagian sesudah itu disebut cabang tambahan. Terdapat 20-25 cabang sebelum udara akhirnya mencapai alveoli (Guyton & Hall, 2006)

### **3. Histologi Paru**

#### **a. Struktur Paru**

Unit fungsional dalam paru-paru disebut lobulus primerius yang meliputi semua struktur mulai bronchiolus terminalis, bronchiolus respiratorius, ductus alveolaris, atrium, saccus alveolaris, dan alveoli bersama-sama dengan pembuluh darah, limfe, serabut syaraf, dan jaringan pengikat. Lobulus di daerah perifer paru-paru berbentuk pyramidal atau kerucut didasar perifer, sedangkan untuk mengisi celah-celah diantaranya terdapat lobuli berbentuk tidak teratur dengan dasar menuju ke sentral. Cabang terakhir bronchiolus dalam lobulus biasanya disebut bronchiolus terminalis. Kesatuan paru-paru yang diurus oleh bronchiolus terminalis disebut acinus (Junqueira *et al.*, 2007).

**b. Bronchiolus Respiratorius**

Memiliki diameter sekitar 0.5 mm. saluran ini mula-mula dibatasi oleh epitel silindris selapis bersilia tanpa sel piala, kemudian epitelnya berganti dengan epitel kuboid selapis tanpa silia. Di bawah sel epitel terdapat jaringan ikat kolagen yang berisi anyaman sel-sel otot polos dan serabut elastis. Dalam dindingnya sudah tidak terdapat lagi cartilago. Pada dinding bronkiolus respiratorius tidak ditemukan kelenjar. Terdapat penonjolan dinding sebagai alveolus dengan sebagian epitelnya melanjutkan diri. Karena adanya alveoli pada dinding bronkiolus inilah maka saluran tersebut dinamakan bronkiolus respiratorius (Junqueira *et al.*, 2007).

**c. Ductus Alveolaris**

Bronchiolus respiratorius bercabang menjadi 2-11 saluran yang disebut ductus alveolaris. Saluran ini dikelilingi oleh alveoli sekitarnya. Saluran ini tampak seperti pipa kecil yang panjang dan bercabang-cabang dengan dinding yang terputus-putus karena penonjolan sepanjang dindingnya sebagai sakus alveolaris. Dinding duktus alveolaris diperkuat dengan adanya serabut kolagen elastis dan otot polos sehingga merupakan penebalan muara sakus alveolaris (Junqueira *et al.*, 2007).

#### **d. Saccus Alveolaris dan Alveolus**

Ruangan yang berada diantara ductus alveolaris dan saccus alveolaris dinamakan atrium. Alveolus merupakan gelembung berbentuk *polyhedral* yang berdinding tipis. Dindingnya penuh dengan anyaman kapiler darah yang saling beranastomose. Kadang ditemukan lubang yang disebut porus alveolaris dan terdapat sinus pemisah (septa) antara 2 alveoli. Fungsi lubang tersebut belum jelas, namun dapat diduga untuk mengalirkan udara apabila terjadi sumbatan pada salah satu bronkus (Junqueira *et al.*, 2007).

#### **e. Pelapis Alveolaris**

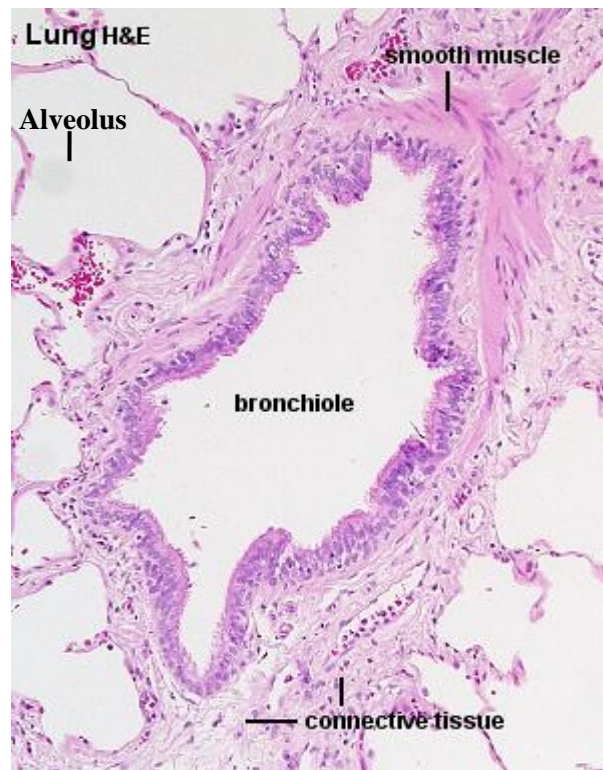
Epitel alveolus dengan endotel kapiler darah dipisahkan oleh lamina basalis. Pada dinding alveolus dibedakan atas 2 macam sel, yaitu sel epitel gepeng dan sel kuboid yang disebut sel septal atau alveolar besar atau pneumosit tipe II (Junqueira *et al.*, 2007).

Sel alveolar kecil membatasi alveolus secara kontinu, kadang diselingi oleh alveolus yang besar. Inti sel alveolus kecil ini gepeng. Bentuk dan ketebalan sel alveolar kecil tergantung dari derajat perkembangan alveolus dan tegangan sekat antara alveoli. Sel alveolar besar ialah sel yang tampak sebagai dinding alveolus pada pengamatan dengan mikroskop cahaya. Sel ini terletak lebar ke dalam daripada pneumosit type I. Kompleks golginya sangat besar disertai granular endoplasma retikulum dengan ribosom

bebas. Kadang-kadang tampak bangunan ini terdapat dipermukaan sel seperti gambaran sekresi sel kelenjar. Diduga benda-benda ini merupakan cadangan zat yang berguna untuk menurunkan tegangan permukaan dan mempertahankan bentuk dan besar alveolus. Secret tersebut dinamakan surfaktan. Udara di dalam alveolus dan darah dalam kapiler dipisahkan oleh sitoplasma sel epitel alveolus, membrana basalis epitel alveolus, membrana basalis yang meliputi endotel kapiler darah, dan sitoplasma endotel kapiler darah (Junqueira *et al.*, 2007).

**f. Fagosit Alveolar, Sel Debu**

Hampir pada setiap sediaan paru-paru ditemukan fagosit bebas. Karena mereka mengandung debu maka disebut sel debu. Pada beberapa penyakit jantung sel-sel tersebut mengandung butir-butir *hemosiderin* hasil fagositosis pigmen eritrosit (Junqueira *et al.*, 2007).



**Gambar 6.** Histologi Paru Normal (Sumber: Slominka, 2009)

## D. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*

### 1. Klasifikasi

Klasifikasi tikus putih (*R. norvegicus*) menurut Myres & Armitage (2004) yaitu:

Kingdom : Animalia  
Filum : Chordata  
Kelas : Mamalia  
Ordo : Rodentia  
Subordo : Sciurognathi  
Familia : Muridae  
Genus : *Rattus*  
Species : *Rattus norvegicus*

### 2. Jenis

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan atau untuk penelitian, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia, sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah dan ekskresi menyerupai manusia (Isroi, 2010).



Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri albino, kepala kecil dan ekor lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhan cepat, tempramen baik, dan tahan terhadap perlakuan. Keuntungan utama tikus putih Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Kesenja, 2005).

### **3. Biologi Tikus Putih**

Tikus putih (*R. norvegicus*) yang memiliki nama lain *Norway rat*, termasuk ke dalam hewan mamalia yang memiliki ekor panjang. Ciri-ciri galur ini yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit. Telinga tikus ini tebal dan pendek dengan rambut halus. Mata tikus putih berwarna merah. Ciri yang paling terlihat adalah ekornya yang panjang. Bobot badan tikus jantan pada umur dua belas minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4–5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267–500 gram dan betina 225–325 gram (Sirois, 2005).