

## **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 (1999) termasuk dalam: Divisi: *Spermatophyta*, Subdivisi: *Angiospermae*, Kelas: *Dicotyledoneae*, Bangsa: *Thymelaeales*, Suku: *Thymelaeaceae*, Marga: *Phaleria*, Spesies: *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.

##### **2. Sinonim**

Sinonim tanaman ini adalah *Phaleria papuana* warb. Var. *Wichnanni* (Val.) Back. Asalnya belum diketahui, tetapi melihat dari namanya maka banyak yang memperkirakan populasi aslinya di tanah Papua. Namun karena buahnya besar-besar sebagian ahli botani lebih suka memberinya nama latin *Phaleria macrocarpa*. Di Sumatera tanaman ini dikenal dengan nama simalakama, sedang di Jawa disebut makuta dewa, makuto rojo, atau makuto ratu (Djumidi, 1999).

##### **3. Deskripsi Tanaman**

Menurut Djumidi (1999) dan Harmanto (2002) bahwa tanaman mahkota dewa umumnya memiliki ketinggian pohon 1.5-2.5 m dan bila dibiarkan dapat mencapai maksimal 5 m. Tanaman ini merupakan tanaman perdu menahun dan mampu berumur

puluhan tahun. Tingkat produktivitasnya mampu dipertahankan sampai usia 10 hingga 20 tahun.

Daunnya berbentuk lonjong, langsing memanjang berujung lancip, selintas mirip daun jambu air tetapi ukurannya lebih langsing dan lebih liat, berupa daun tunggal yang tersusun berhadapan dengan tangkai bulat. Bunganya harum berwarna putih berbentuk terompet majemuk sebesar bunga cengkeh, tersusun dalam kelompok 2-4 buah di ketiak daun dan batangnya. Buahnya berkulit licin, beralur, bentuknya bulat seperti bola, ukurannya bervariasi, dari sebesar pingpong sampai sebesar apel merah.

Buah mahkota dewa terdiri dari kulit, daging, cangkang, dan biji. Saat masih muda kulitnya berwarna hijau. Namun saat sudah tua warnanya berubah jadi merah marun. Ketebalan kulit sekitar 0,5-1 mm. Ketebalan daging bervariasi tergantung pada ukuran buah. Dalam daging buah yang tebal terdapat biji yang berbentuk bulat, keras, dan berwarna kecoklatan. Akarnya tunggang dan berwarna kuning kecoklatan



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

Di masyarakat mahkota dewa umumnya dibudidayakan sebagai tanaman hias atau tanaman peneduh. Pohonnya tumbuh baik di tanah yang gembur dengan kandungan

bahan organik yang tinggi pada ketinggian 10 m sampai 1200 m di atas permukaan laut. Tanaman ini berbunga pada bulan April sampai Agustus dan panen sebaiknya dilakukan pada Juli sampai September (Harmanto, 2002).

#### **4. Kandungan Kimia Mahkota Dewa**

Mahkota dewa kaya akan kandungan kimia, tetapi belum semuanya terungkap. Komposisi kimia getahnya terdiri dari toluquinone, ethylquinone, asam oktanoat, 1-nonene, 1-undecene, 1-pentadecene, 1-heptadene, 6-alkil, 1-4 naphthouinone. 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 (Gotawa dkk., 1999).

Menurut Harmanto (2002) 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 (Harmanto, 2002; Rohyami, 2008)

#### **5. 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, 2007).

Menurut Sanjaya (2006) 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*.

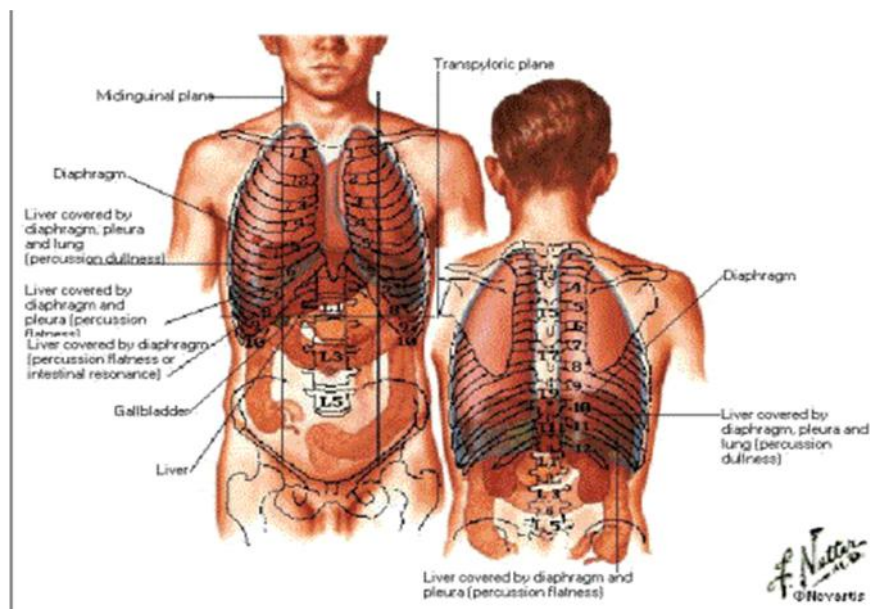
Soeksmanto (2006) melakukan pengujian kandungan antioksidan mahkota dewa menggunakan metoda efek penangkapan radikal bebas *Diphenyl picryl hydrazil* (DPPH) yang prinsipnya adalah penangkapan hidrogen dari antioksidan oleh radikal bebas. Dalam hal ini DPPH menjadi sumber radikal bebas untuk mengetahui daya inhibisi diatas 50%. Didapatkan bahwa hanya bagian buah muda dan buah yang memiliki daya inhibisi diatas 50%. Menurut Satria (2005) senyawa flavonoid mempunyai khasiat sebagai antioksidan dengan menghambat berbagai reaksi oksidasi serta mampu bertindak sebagai pereduksi radikal hidroksil, superoksida, dan radikal peroksil. Demikian pula yang dinyatakan oleh Chalid (2003) bahwa tanaman yang mengandung alkaloid, saponin, dan flavonoid sangat potensial sebagai kemoprotektif dan mampu menghambat peroksida lipid secara nonenzimatik. Semakin tinggi kadar flavonoid, maka potensi antioksidannya akan semakin tinggi.

## **B. Hati**

### **1. Anatomi Hepar**

Hepar adalah kelenjar terbesar di dalam tubuh yang memiliki banyak fungsi. Hepar terlindungi oleh *costae* bagian bawah dan sebagian besar massanya terletak di sisi kanan atas (Snell, 2006).

Hepar bertekstur lunak, lentur, dan terletak di bagian atas *cavitas abdominalis* tepat di bawah *diaphragma*. Sebagian besar hepar terletak di *profunda arcus costalis dextra* dan *hemidiaphragma dextra* memisahkan hepar dari *pleura*, *pulmo*, *pericardium*, dan *cor*. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai *hemidiaphragma sinistra* (Snell, 2006)

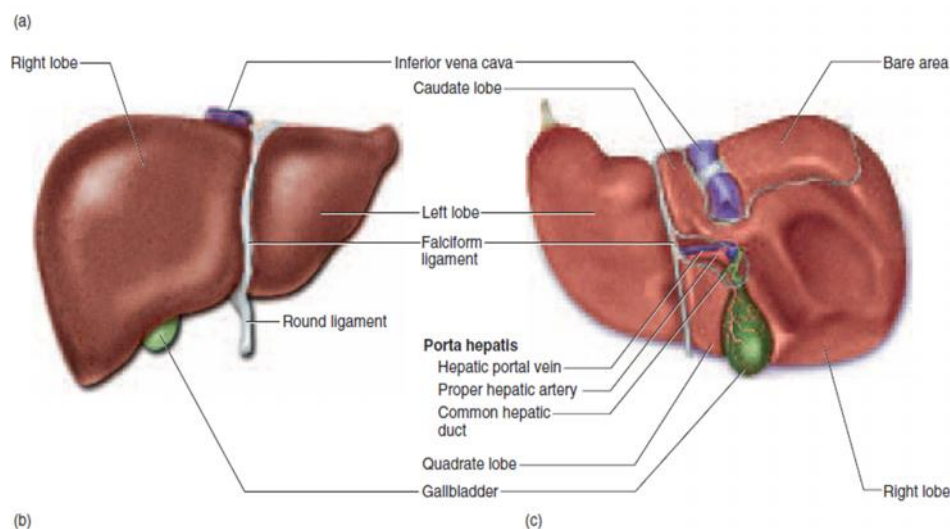


**Gambar 4.** Topografi hepar dilihat dari anterior dan posterior (Netter, 2002).

Hepar memiliki *facies diaphragmatica* dan *facies visceralis (dorsokaudal)* yang dibatasi oleh tepi kaudal hepar. *Facies diaphragmatica* licin dan berbentuk kubah sesuai dengan cekungan permukaan kaudal *diaphragma*, tetapi sebagian besar terpisah dari *diaphragma* karena *recessus subphrenicus cavitas peritonealis*. *Facies visceralis* tertutup oleh peritoneum, kecuali pada *vesica biliaris* dan *porta hepatis* (Moore dan Agur, 2002).

*Porta hepatis* atau *hilus hepatis* terdapat di *facies visceralis* dan terletak di antara *lobus caudatus* dan *lobus quadratus*. Pada tempat ini terdapat *ductus hepaticus dexter* dan *sinister*, *ramus dexter* dan *sinister arteria hepatica*, *vena portae hepatis*, dan serabut saraf simpatis dan parasimpatis (Snell, 2006).

Hepar tersusun atas lobuli hepatis. *Vena centralis* pada masing-masing lobulus bermuara ke *venae hepaticae*. Dalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat *canalis hepatis* yang berisi cabang-cabang *arteria hepatica*, *vena portae hepatis*, dan sebuah cabang *ductus choledochus*. Darah arteria dan vena berjalan di antara sel-sel hepar melalui *sinusoid* dan dialirkan ke *vena centralis* (Snell, 2006).



**Gambar 5.** Anatomi hepar dilihat dari (b) anterior dan (c) inferior (Saladin, 2003).

## 2. Fisiologi Hati

Menurut Guyton dan Hall (2006) hati memiliki beberapa fungsi metabolik yaitu:

a. Metabolisme karbohidrat

Fungsi penting hati terutama untuk mempertahankan konsentrasi glukosa darah normal. Penyimpanan glikogen memungkinkan hati mengambil kelebihan glukosa dari darah, menyimpannya, dan kemudian mengembalikannya kembali ke darah bila konsentrasi gula darah mulai turun terlalu rendah.

b. Metabolisme lemak

Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme asam lemak antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, pembentukan kolesterol dan fosfolipid, pembentukan sebagian besar lipoprotein, serta pembentukan lemak dari protein dan karbohidrat.

c. Metabolisme protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein antara lain: deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan pembentukan beragam asam amino.

d. Fungsi hati yang berkaitan dengan proses pembekuan darah

Zat-zat yang dibentuk di hepar yang digunakan pada proses koagulasi meliputi fibrinogen, protrombin, globulin akselerator, faktor VII, dan vitamin K. Vitamin K dibutuhkan oleh proses metabolisme hati, untuk membentuk protrombin dan faktor VII, IX, dan X.

e. Penyimpan vitamin, zat besi, dan detoksikasi obat-obatan, hormon atau zat lain dalam tubuh serta sebagai fagositosis dan imunitas.

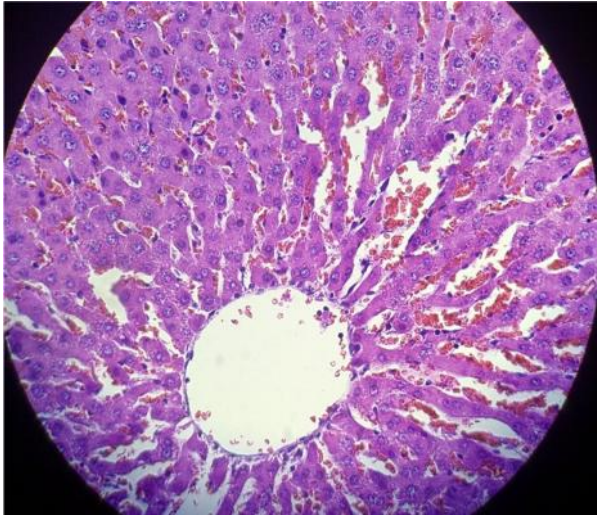
### **3. Histologi Hati**

Hati terdiri atas satuan heksagonal disebut lobulus hati. Di pusat setiap lobulus terdapat sebuah vena sentral yang dikelilingi lempeng-lempeng sel hati, yaitu hepatosit dan sinusoid secara radial. Jaringan ikat di sini membentuk triad porta atau daerah porta, tempat cabang arteri hepatica, cabang vena porta, dan cabang duktus biliaris. Darah arteri dan darah vena mula mula bercampur disinusoid hepar saat mengalir ke vena sentral. Dari sini darah memasuki sirkulasi umum melalui vena hepatica (Di Fiore, 2003).

Sel-sel hati jika dipulas dengan pewarnaan hemaktosilin dan eosin, sitoplasma hepatosit bersifat eosinofilik terutama karena banyaknya mitokondria dan retikulum endoplasma licin. Salah satu proses utama retikulum endoplasma licin adalah konjugasi dari bilirubin toksik hidrofobik oleh glukuronil-transferase untuk membentuk bilirubin glukuronida non-toksik yang larut dalam air. Retikulum endoplasma kasar membentuk kelompokan tersebar dalam sitoplasma yang disebut badan basofilik. Beberapa protein seperti albumin dan fibrinogen pada polisom dalam struktur ini (Junqueira, 2007).

Sinusoid hepar adalah saluran darah yang berliku-liku dan melebar dengan diameter tidak teratur yang dilapisi sel endotel bertingkat tidak utuh serta dipisahkan dari hepatosit di bawahnya oleh ruang perisinusoidal. Akibatnya zat makanan yang mengalir di dalam sinusoid yang berliku-liku menembus dinding endotel yang tidak utuh dan berkontak langsung dengan hepatosit (Di Fiore, 2003).





**Gambar 6.** Histologi hati tikus dengan pembesaran 400x (Prabowo, 2012)

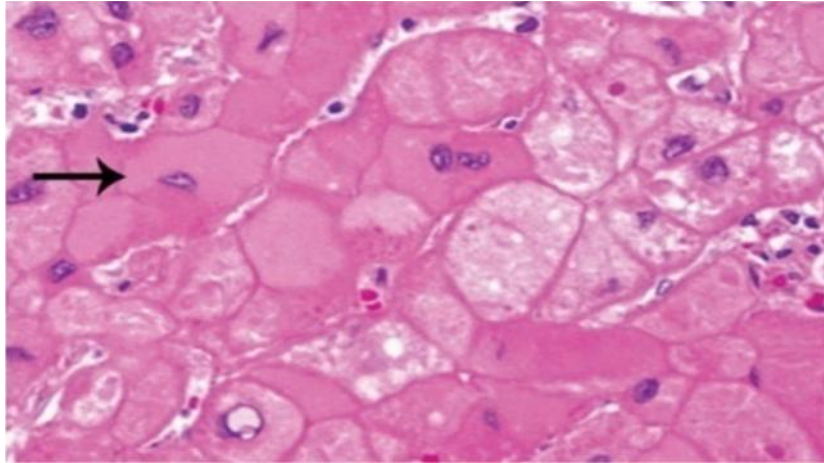
Cara lain membagi hati menjadi lobulus fungsional ialah memandangnya sebagai satuan parenkim hati yang mendapat darahnya dari cabang terminal vena distribusi. Satuan ini disebut asinus hati tampak berbentuk ketupat. Selain cabang-cabang terminal dari vena porta, sebuah cabang arteri dan sebuah duktus biliaris berada dalam pusat bagian parenkim hati yang terletak pada daerah 2 lobulus hati.

#### **4. Histopatologi Hepar**

Dari sudut pandang patologik, hepar adalah organ yang secara inheren sederhana dengan berbagai respons yang terbatas terhadap cedera. Secara umum terdapat lima respons hepar terhadap cedera, yaitu (Robbins *et al.*, 2007):

##### **a. Peradangan**

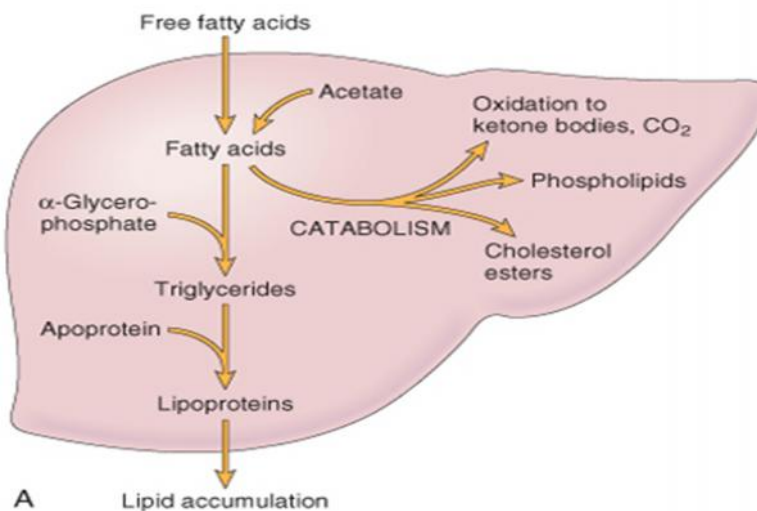
Cedera hepatosit yang menyebabkan influks sel radang akut atau kronis ke hepar disebut hepatitis. Serangan terhadap hepatosit hidup yang mengekspresikan antigen oleh sel T yang telah tersensitisasi merupakan penyebab umum kerusakan hepar. Peradangan mungkin terbatas di saluran porta atau mungkin meluas ke parenkim.



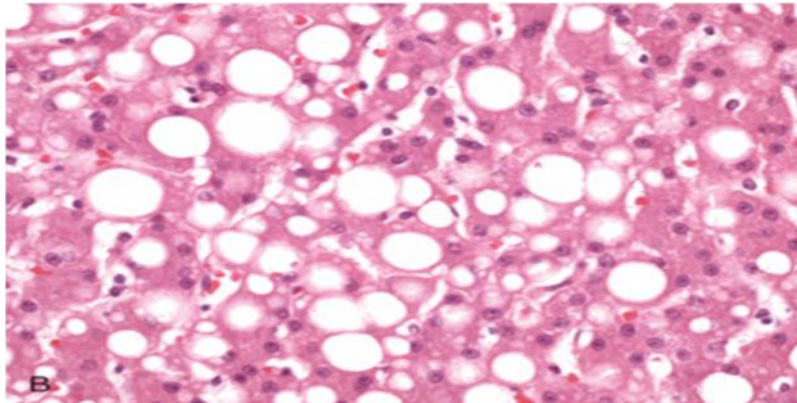
**Gambar 7.** Hepatosit *ground-glass* (tanda panah) pada hepatitis B kronik (Robbins *et al.*, 2007).

### b. Degenerasi

Kerusakan akibat gangguan toksik atau imunologis dapat menyebabkan hepatosit membesar, tampak edematosa (degenerasi balon), dengan sitoplasma iregular bergumpal dan rongga-rongga jernih yang lebar. Selain itu, bahan empedu yang tertahan dapat menyebabkan hepatosit tampak membesar seperti berbusa (degenerasi busa). Akumulasi butiran lemak di dalam hepatosit disebut *steatosis*. Butir-butir halus yang tidak menyebabkan nukleus tergeser disebut *steatosis mikrovesikular* dan ditemukan pada keadaan-keadaan seperti penyakit hati alkoholik, sindrom Reye, dan perlemakan hati akut pada kehamilan.



**Gambar 8.** Kemungkinan mekanisme yang menyebabkan akumulasi trigliserida pada perlemakan hepar (Robbins *et al.*, 2007).



**Gambar 9.** Perlemakan hepar (Robbins *et al.*, 2007).

**c. Kematian sel (nekrosis)**

Pada nekrosis, tersisa hepatosit yang mengalami mumifikasi dan kurang terwarnai, umumnya akibat iskemia atau nekrosis koagulasi. Kematian sel yang bersifat toksik atau diperantarai oleh sistem imun terjadi melalui apoptosis yang hepatositnya menjadi menciut, piknotik, dan sangat eosinofilik. Selain itu, hepatosit dapat mengalami pembengkakan osmotik dan pecah yang disebut degenerasi hidropik atau nekrosis litik.

**d. Fibrosis**

Jaringan fibrosis terbentuk sebagai respons terhadap peradangan atau gangguan toksik langsung ke hepar. Pengendapan kolagen menimbulkan dampak permanen pada pola aliran darah hepar dan perfusi hepatosit. Pada tahap awal, fibrosis muncul di dalam atau sekitar saluran porta atau vena sentralis, atau mengendap langsung di dalam sinusoid. Lambat laun jaringan fibrosa menghubungkan regio hepar dari porta-ke-porta, porta-ke-sentral, atau sentral-ke-sentral yang disebut *bridging fibrosis*.

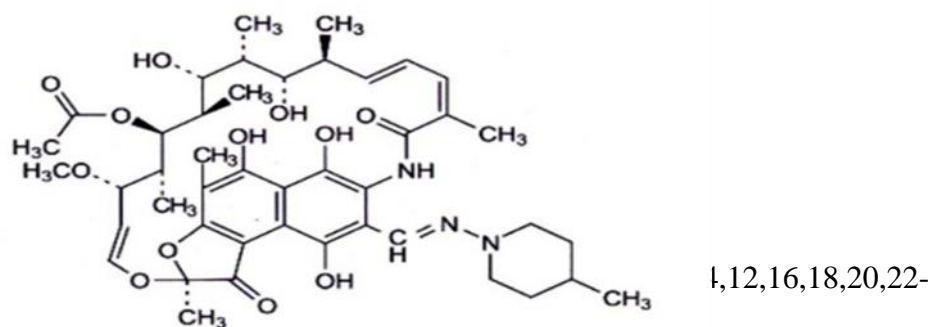
### e. Sirosis

Berlanjutnya fibrosis dan cedera parenkim menyebabkan hepar terbagi-bagi menjadi nodus hepatosit yang mengalami regenerasi dan dikelilingi oleh jaringan parut. Jaringan parut ini disebut sirosis.

## C. Rifampisin

### 1. Sifat Fisikokimia

- Rumus Struktur :



(epokspentadeka[1,11,13]trienimino]nafto[2,1-b]furan-1,11-(2H)-dion 21-asetat

[13292-46-1]

- Berat molekul: 822,95

- Pemerian: Serbuk hablur, coklat merah.
- Kelarutan: Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam etil asetat dan dalam metanol (Ditjen POM, 1995).

## 2. Farmakologi

Antibiotikum ini adalah derivat semisintetis dari rifamisin B yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Rifampisin bersifat bakterisid luas terhadap fase pertumbuhan *M. tuberculosis* dan *M. leprae*, baik yang berada di luar maupun di dalam sel. Obat ini mematikan kuman yang *dormant* selama fase pembelahan yang singkat. Maka obat ini sangat penting untuk membasmi semua basil guna mencegah kambuhnya TBC (Katzung, 2007).

Rifampisin juga aktif terhadap kuman gram-positif dan kuman gram-negatif. Mekanisme kerjanya berdasarkan perintangannya spesifik dari suatu enzim bakteri RNA-polymerase, sehingga sintesis RNA terganggu. Reabsorpsinya di usus sangat tinggi, distribusinya ke jaringan dan cairan tubuh juga baik. Plasma  $t_{1/2}$  nya berkisar antara 1,5 sampai 5 jam dan meningkat bila ada gangguan fungsi hati. Di lain pihak masa paruh ini akan turun pada pasien yang bersamaan waktu menggunakan isoniazid. Dalam hati terjadi desasetilasi dengan terbentuknya metabolit-metabolit dengan kegiatan antibakterial. Ekskresinya melalui empedu (Tjay dan Rahardja, 2002).

## 3. Efek Samping

Rifampisin dapat menyebabkan hepatitis (peradangan hati), anoreksia, mual, nyeri perut ringan, muntah, dan gatal-gatal. Pada penggunaan *intermittent*, rifampisin juga dapat menyebabkan gejala mirip *flu-like symptoms*, malaise menggigil, sakit kepala, dan nyeri tulang. Rifampisin warna tubuh sekresi (air mata, keringat, air mani, dan

urin) oranye atau merah. Rifampisin mengurangi efektivitas kontrasepsi oral, sehingga pasien mungkin perlu diberikan dosis yang lebih tinggi dari kontrasepsi oral. Rifampisin juga dapat mengurangi konsentrasi anti-retroviral (ARV) berikut dalam tubuh: nevirapine, efavirenz, lopinovir dan ritonavir (Tomlinson, 2011)

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

##### **1. Klasifikasi**

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Odontoceti
Familia	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>

##### **2. Jenis**

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

Tikus putih juga 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, kemampuan laktasinya tinggi, dan tahan terhadap perlakuan. Keuntungan utama tikus putih tikus putih galur *Sprague dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi, 2010).

### **3. Biologi tikus putih**

Di Indonesia hewan percobaan ini sering dinamakan tikus besar. Dibandingkan dengan tikus liar, tikus laboratorium lebih cepat menjadi dewasa dan umumnya lebih mudah berkembang biak. Berat badan tikus laboratorium lebih ringan dibandingkan dengan berat tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu beratnya 35-40 gram serta memiliki berat dewasa rata-rata 200-250 gram (FKH UGM, 2006)