

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt)



**Gambar 2.1** Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt)

Biji pala adalah salah satu tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional karena biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) mengandung senyawa fenol, terpenoid, flavonoid yang berpotensi sebagai antibakteri (Rumopa et al., 2016)

#### 1. Klasifikasi tanaman biji pala (*Myristica fragrans* Houtt)

Klasifikasi biji pala menurut (Dinar et al., 2013)

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Magnoliales
Famili	: Myristicaceae
Genus	: Myristica
Spesies	: <i>M. Fragrans</i>
Nama binomial	: <i>Myristica fragrans</i>

## 2. Morfologi biji pala (*Myristica fragrans* Houtt)

Simplisia Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) memiliki bentuk bulat telur, warna cokelat kemerahan, bau khas, rasa agak pahit, pedas dan menimbulkan rasa kelat, panjang 2-3 cm, lebar 1,5-2 cm, permukaan luar berwarna cokelat muda, cokelat kelabu dengan bintik dan garis-garis kecil berwarna coklat tua atau cokelat tua kemerahan, permukaan luar juga beralur dangkal, membentuk anyaman seperti jala. Biji terdiri atas endosperm berwarna cokelat muda, diliputi oleh perisperm tipis berwarna cokelat tua, perisperm menembus endosperm dengan banyak lipatan, embrio kecil, terbenam didalam endosperm, terletak dekat liang biji (Priyana, 2022).

## 3. Kandungan biji pala

Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) mengandung metabolit primer (karbohidrat, lipid/asam lemak dan protein) yang jumlahnya mencapai 80% dari berat biji pala kering. Skrining fitokimia dalam penelitian ini telah mengungkapkan adanya triterpenoid, steroid, glikosida, flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan karbohidrat dalam ekstrak biji (Ann Thomas, 2015).

## 4. Manfaat biji pala

Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) memiliki banyak khasiat, selain sebagai obat tradisional juga dapat diminum atau dijadikan obat luar, selain dikonsumsi sebagai bumbu dan obat, tanaman pala juga demikian. Tanaman pala digunakan sebagai bahan makanan, bumbu masak, minuman, parfum,

kosmetik dan pestisida. Manfaat pala antara lain digunakan sebagai obat pencahar, Pereda nyeri perut dan kontraksi usus, nyeri usus, nyeri kepala, diare, mual, muntah, demam, bau mulut, merangsang nafsu makan, mengatasi perut kembung, merangsang tidur, anti rematik, serta obat stress (Rosalia Agaus & Vinalia Agaus, 2019).

## B. Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan suatu zat dari campurannya dengan menggunakan pelarut. Pelarut yang digunakan harus dapat mengekstraksi zat yang diinginkan tanpa melarutkan zat lain. Tujuan ekstraksi bahan alam adalah untuk menarik senyawa kimia yang terdapat didalamnya. Hasil dari ekstraksi disebut ekstrak yaitu sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi bahan aktif dari tumbuhan/hewan dengan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan diperoleh filtrat atau serbuk sisanya diproses sedemikiann rupa sehingga memenuhi persyaratan yang ditentukan (Zhang et al., 2018).

## C. Metode Ekstraksi

Banyak aspek yang perlu diperhatikan dalam pemilihan metode ekstraksi, diantaranya metode ekstraksi yang akan mempengaruhi hasil ekstraksi yang dicapai. Metode ekstraksi dingin bertujuan untuk mengekstraksi senyawa-senyawa yang terdapat pada simplisia yang tidak tahan terhadap panas (Priyana, 2022).

Adapun menurut (Depkes, 2000) dalam (Priyana, 2022) Metode ekstraksi dibagi menjadi dua yaitu cara dingin dan cara panas:

## 1. Cara dingin

- a. Maserasi adalah proses ekstraksi sederhana yang menggunakan pelarut secara berulang-ulang dengan pengocokan atau pengadukan pada suhu ruang. Remaserasi adalah pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserasi pertama dan seterusnya (Zahara, 2018).
- b. Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru untuk menyelesaikan ekstraksi (ekstraksi menyeluruh) yang umumnya dilakukan pada *temperature* ruangan (Zahara, 2018).

## 2. Cara Panas

- a. Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada suhu titik didihnya selama waktu tertentu dan dengan jumlah pelarut yang terbatas yang relative konstan dengan adanya refluks. Biasanya proses ini diulang hingga 3-5 kali untuk residu pertama, sehingga bisa termasuk proses ekstraksi sempurna (Priyana, 2022).
- b. Digesti merupakan maserasi kinetic pada suhu yang lebih tinggi dari suhu ruangan yaitu secara umum dilakukan pada suhu 40-50°C (Priyana, 2022).
- c. Sokletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru, umumnya menggunakan alat khusus yaitu soklet apparatus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut konstan dengan adanya pendingin balik (Priyana, 2022).

- d. Infudasi adalah ekstraksi dengan pelarut air pada suhu penangas air, temperatur 90°C selama 15-20 menit (Priyana, 2022).
- e. Dekoktasi adalah proses penyarian dengan menggunakan pelarut air pada suhu 90°C selama 30 menit (Priyana, 2022).

#### D. Fraksinasi

Fraksinasi pada prinsipnya adalah proses penarikan senyawa pada suatu ekstrak dengan menggunakan dua macam pelarut yang tidak saling bercampur. Pelarut yang umumnya dipakai untuk fraksinasi adalah n-heksan, etil asetat dan methanol. Untuk menarik lemak dan senyawa non polar digunakan n-heksan, etil asetat untuk menarik senyawa semi polar, sedangkan methanol untuk menarik senyawa-senyawa polar (Sudarwati & Fernanda, 2019).

Penggunaan pelarut n-heksan untuk menarik senyawa kimia nonpolar, seperti triterpenoid dan steroid. Pelarut etilasetat digunakan agar senyawa kimia yang bersifat semipolar dan agak polar tersari di dalamnya, seperti flavonoid, glikosida, antarkuinon glikosida dan tannin. Sedangkan di dalam fraksi air (sisa) akan tertinggal beberapa senyawa kimia yang tidak dapat ditarik oleh kedua pelarut di atas seperti saponin dan glikosida (Zahara, 2018).

#### E. Radikal bebas

Radikal bebas merupakan suatu molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan atau kehilangan elektron pada lapisan luarnya. Radikal

bebas bersifat tidak stabil dan mudah bereaksi dengan molekul lain. Radikal bebas akan menyebabkan kerusakan molekul yang elektronnya ditarik sehingga terjadi kerusakan sel, gangguan fungsi sel bahkan kematian sel. Radikal bebas berpengaruh juga terhadap proses penuaan, dimana radikal bebas di mitokondria dapat menginisiasi produksi ROS. ROS merupakan radikal oksigen yang bersifat reaktif dan jika berlebihan dapat membahayakan sistem pertahanan antioksidan tubuh serta dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti hipertensi dan diabetes melitus (Candra & Rahadiyanti, 2020).

#### F. Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa yang memiliki berat molekul kecil namun dapat mengeliminasi senyawa radikal bebas di dalam tubuh sehingga tidak menginduksi suatu penyakit. Ketidakseimbangan antara antioksidan dan oksigen relative mengakibatkan stres oksidatif yang menimbulkan kerusakan sel (Shafiq et al., 2017).

Mekanisme aksi aktivitas antioksidan dikelompokkan menjadi 5 golongan. Golongan pertama yaitu penangkap radikal bebas. Golongan kedua yaitu *reducing power*. Golongan ketiga yaitu lipid peroksidasi. Golongan keempat yaitu *chelating agent* dan golongan kelima yaitu *sinergisme effect* (Quintanuha Meisa & Mahfur, 2022).

Antioksidan diklasifikasikan sebagai antioksidan utama dan antioksidan sekunder, berdasarkan proses mekanismenya antioksidan

primer menunjukkan aktivitasnya terutama melibatkan penangkapan radikal bebas pada konsentrasi sangat rendah, namun pada konsentrasi sangat tinggi dapat bertindak sebagai *prooxidants*, termasuk dalam jenis ini adalah vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) dan flavonoid (Arifin et al., 2018).

Flavonoid berperan sebagai antioksidan dan melindungi tubuh terhadap *reactive oxygen species* (ROS). Flavonoid dioksidasi oleh radikal, menghasilkan radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif. Yang artinya flavonoid menstabilkan spesies oksigen reaktif melalui reaksi dengan senyawa reaktif radikal (Arifin et al., 2018).

#### G. Hati

Hati adalah kelenjar terbesar dalam tubuh, dengan berat 1,5 kg atau lebih. Lunak dan terletak di bawah diafragma di rongga perut bagian atas. Saat segar, hati berwarna merah tua atau merah kecokelatan, warna ini disebabkan banyaknya darah di dalamnya. Hati disuplai dengan darah tidak hanya oleh *arteri hepatic* tetapi juga oleh *vena portal hepatic*. (Leeson et al., 1996) dalam (Kurniawati, 2017).

Hati terdiri dari sel epitel, sel parenkim (hepatosit) berupa lempengan-lempengan yang saling berhubungan dan bercabang membentuk jaringan tiga dimensi. Di antara lempeng-lempeng ini terdapat sinusoid darah. Struktur hati menyerupai kelenjar endokrin dimana ada daerah yang disebut vena portal, masing-masing berisi sejumlah kecil jaringan ikat, cabang vena portal, arteri hepatic dan saluran empedu. Hati tersusun atas

4 lobus, yaitu lobus dextra, lobus sinistra, lobus quadratus, dan lobus caudatus, dimana lobus dextra merupakan lobus terbesar dan mewakili hampir seluruh permukaan hati, sedangkan lobus sinistra merupakan lobus terkecil. Vena porta menjadi pemisah antara lobus quadratus dan caudatus. Vena sentralis pada tiap lobulus bermuara ke vena hepatic (Kurniawati, 2017).

#### H. Fungsi Hati

Fungsi utama hati adalah sebagai tempat metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat. Metabolisme karbohidrat adalah penyimpanan glikogen dalam jumlah besar, konversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan pembentukan banyak senyawa penting dari produk antara metabolisme karbohidrat. Hati juga merupakan tempat penyimpanan zat-zat seperti mineral (tembaga, besi) dan vitamin yang larut dalam lemak (vitamin A, D, E dan K), glikogen dan berbagai racun yang tidak dapat dikeluarkan oleh tubuh (Ahada, 2018).

#### I. *Serum Glutamic Oxaloacetyl Transaminase (SGOT)*

*Serum Glutamic Oxaloacetyl Transaminase (SGOT)* merupakan suatu enzim dalam tubuh yang segera terdeteksi dalam sirkulasi perifer apabila terjadi trauma atau nekrosis pada suatu jaringan. Kadar SGOT pada pemeriksaan laboratoris dapat digunakan untuk menilai seberapa luas kerusakan hati namun SGOT juga banyak ditemukan pada jaringan selain hati seperti jantung. Perubahan kadar SGOT pada umumnya sering dikaitkan dengan penyakit hati namun tidak menutup kemungkinan



perubahan SGOT juga terjadi akibat penyakit jantung. SGOT ditemukan di hati, sel jantung, otot lurik, ginjal, otak, pankreas, paru-apru, leukosit dan eritrosit dengan kadar yang makin menurun (Ahada, 2018).

Kadar SGOT dalam serum meningkat pada hampir semua gangguan hati. Ketika hepatosit mengalami gangguan, enzim-enzim ini akan keluar dari dalam sel dan masuk ke aliran darah sehingga kadarnya dapat diukur didalam serum darah. Hal ini terjadi akibat adanya kerusakan pada struktur dan fungsi sel hati. Dalam penelitian disebutkan kadar SGOT pada tikus sehat yaitu 45,7- 80,8 U/L (Kumar et al., 2015).

#### J. *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)*

*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)* merupakan enzim transminase yang dalam keadaan normal berapa pada jaringan tubuh terutama hati. SGPT serum umumnya diperiksa secara fotometri atau spektrofotometri. Enzim SGPT merupakan indikator terbaik dalam melihat kerusakan hati. Pada gangguan sel hati yang ringan maka enzim sitoplasma akan merembes ke dalam serum terutama enzim SGPT. Oleh karena itu, kadar enzim SGPT bersifat khas dan spesifik terhadap kerusakan sel hati sehingga sangat cocok sebagai tes untuk menentukan adanya gangguan fungsi hati walaupun dalam derajat ringan. Kadar SGPT tikus sehat adalah 1,5-30,2 U/L (Ahada, 2018).

## K. Anatomi Hati Tikus

Hati tikus memiliki proporsi yang lebih besar dari total massa tubuh daripada hati pada manusia dan menutupi hampir seluruh ruang subdiafragma, sedangkan hepar manusia hanya terbatas pada kuadran atas dextra dari abdomen. Hati tikus relatif halus dan memiliki permukaan yang tidak terputus, sedangkan hati manusia dilalui dan dipisahkan oleh ligament permukaan yang tebal. Tiap spesies memiliki pola lobus yang berbeda tetapi secara fisiologis ketiganya serupa. Berat hati tikus bervariasi pada menurut spesies dan galur, tetapi biasanya berkisar antara 4-5 gram (2-3% dari berat tubuh). Hati tikus terdiri dari empat lobus yaitu lobus dextra, medianus, sinistra, dan caudatus. (Anugrah, 2019)

Lobus medianus terletak paling jauh di perut dan merupakan lobus pertama ditemukan saat perut tikus dibedah. Sayap kanan lobus medianus lebih besar dari sayap kiri dan tidak terdapat kantung empedu. Lobus terbesar dan merupakan bagian yang sering digunakan sebagai sampel histologi. Lobus caudatus berukuran kecil dan memiliki dua bentuk seperti telinga. Pada tikus, sayap lobus caudatus kadang diklasifikasikan sebagai anterior dan posterior. Hati tikus memiliki kolagen yang jauh lebih sedikit dibandingkan manusia. Berbeda dengan mencit yang memiliki kantung empedu seperti manusia, tikus justru tidak memiliki kantung empedu, namun hal ini tidak berbahaya bagi tikus itu sendiri. Secara keseluruhan, struktur dan fungsi hati pada setiap spesies memiliki lebih banyak kesamaan daripada perbedaan. Sehingga sampai saat ini hepar tetap

menjadi model penelitian di laboratorium dan paling sering digunakan sebagai model dari penyakit hepatobilier pada manusia (Anugrah, 2019).

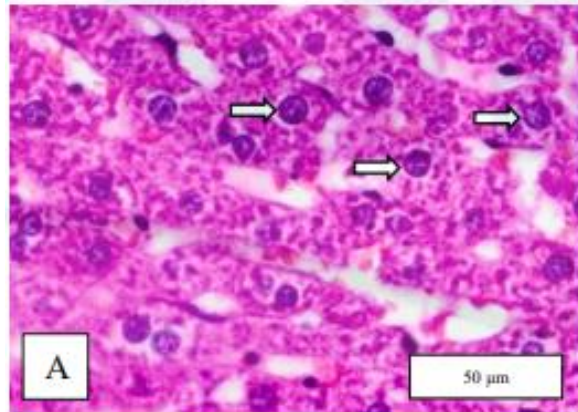
#### L. Histologi Hati Tikus

Hepar adalah organ pertama yang dikenai oleh zat-zat kimia yang diabsorpsi dari saluran pencernaan. Metabolisme obat, racun, atau berbagai senyawa terutama terjadi dalam hati, sehingga kemungkinan terjadinya kerusakan organ ini menjadi sangat besar. Secara umum sel-sel hati akan bereaksi terhadap zat-zat racun yang masuk ke dalam tubuh dan akan mengaktifkan mekanisme pertahanan di dalam hati dengan menginduksi sistem perlindungan (Ahada, 2018).

Sel-sel yang terdapat di hati antara lain: hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kuppfer, dan sel ito (sel penimbun lemak). Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hati dan membentuk lapisan sebesar 1-2 sel serupa dengan susunan bata. Lempong sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Celah diantara lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid hati (Ahada, 2018).

Sinusoid hati adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat yang tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel, yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel kupffer yang fagositik dengan inti ovoid dan sel stelat atau sel Ito atau liposit hepatic yang berfungsi untuk menyimpan vitamin

A dan memproduksi matriks ekstra seluler serta kolagen. Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena portal dan arteri hepatic, membawa darah kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya oksigen dari jantung (Ahada, 2018).



**Gambar 2.2** Histologi hati tikus normal

Sumber : (Anugrah, 2019)

Keterangan gambar : (A) Gambaran Histopatologi Hepatosit Tikus Kontrol Negatif (Normal) , panah putih menandakan sel hepatosit normal.

Histologi organ hati tikus normal ditandai dengan hepatosit normal dan sinusoid memancar secara sentrifugal dari vena sentralis, dan tidak tampak adanya degenerasi lemak pada sel hati. Hepatosit merupakan sel dengan bentuk polihedral yang mempunyai enam sisi atau lebih, dengan membran sel yang jelas dan inti bulat ditengah (Ahada, 2018). Penelitian lain menyebutkan morfologi hepatosit tikus kontrol negatif (normal) memiliki sel berbentuk polihedral, sitoplasma berwarna merah muda, dengan nukleus berbentuk bulat dan berwarna ungu, serta rongga sinusoid yang terlihat diantara barisan hepatosit (Rasyid Abdul, 2015).

#### M. Tikus Putih Galur Wistar

Hewan laboratorium atau hewan percobaan adalah hewan yang dikembangbiakkan sebagai hewan uji coba. Tikus sering digunakan pada berbagai macam penelitian medis selama bertahun-tahun. Hal ini dikarenakan tikus memiliki karakteristik genetik yang unik, mudah berkembang biak, murah serta mudah diperoleh. Terdapat tiga galur tikus putih yang memiliki kekhususan untuk digunakan sebagai hewan coba antara lain wistar, *long evans* dan *sprague dawley*. Salah satu tikus putih yang paling banyak digunakan dalam penelitian adalah hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*). Penggunaan tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan coba karena tikus putih memiliki kemiripan dengan manusia dalam hal fisiologis (Kusumawati, 2016).



**Gambar 2.3** Tikus Putih *Rattus norvegicus*  
Sumber : (Kurniawati, 2017)

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut

Kingdom : Animalia  
Filum : Chordata  
Sub Filum : Vertebrata  
Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia  
Subordo : Sciurognathi  
Famili : Muridae  
Sub-Famili : Murinae  
Genus : Rattus  
Species : Rattus novergicus L

Tikus putih (*Rattus novergicus*) mampu bereproduksi yang cukup tinggi 15 dengan masa kebuntingan yang relatif singkat serta memiliki pola makan dan kebutuhan nutrisi yang mirip dengan manusia. Selain itu, tikus putih (*Rattus novergicus*) juga tidak mudah muntah ketika dilakukan sonde lambung karena memiliki esofagus yang bermuara kedalam lambung dan tidak mempunyai kantung empedu.

Tikus yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) wistar jantan dengan berat awal 150-200 gram dan umur kurang lebih 2 bulan. Ukuran tikus yang cukup besar akan memudahkan tikus dikendalikan atau diambil darahnya dalam jumlah besar untuk pengukuran glukosa darah. Organ-organ tikus juga relatif besar sehingga mudah diamati dan diberi materi melalui berbagai jalur metabolisme (Kusumawati, 2016; Malole & Pramono, 1989).

#### N. Aloksan

Aloksan merupakan senyawa hidrofilik yang tidak stabil dan toksik selektif terhadap hati, ginjal tetapi dalam dosis tertentu menyebabkan destruktif selektif pada sel beta pankreas (Saputra et al., 2018). Aloksan akan mengalami reaksi siklik dan akan membentuk ROS setelah induksi.

Aloksan akan direduksi di dalam sel beta pankreas untuk membentuk asam dialurik. Asam dialurik kemudian akan mengalami reoksidasi membentuk aloksan. Dalam reaksi reoksidasi, radikal aloksan dilepaskan dan membentuk produk ROS seperti *superoxide radical anion* ( $O_2^{\bullet-}$ ).  $O_2^{\bullet-}$  diubah mejadi senyawa yang tidak berbahaya yaitu hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) oleh *superoxide dismutase* (SOD). Katalase yang merupakan salah satu enzim antioksidan akan memecah  $H_2O_2$  menjadi senyawa air dan molekul oksigen. Namun, aktivitas katalase di dalam pankreas sangat rendah sehingga tidak dapat memecah  $H_2O_2$  yang terlalu banyak. Akibatnya akan menjadi radikal hidroksil yang sangat reaktif melalui reaksi Fenton. Radikal hidroksi ini merupakan radikal yang sangat berbahaya bagi sel dan menyebabkan kerusakan sel (Siregar Artha, 2019).

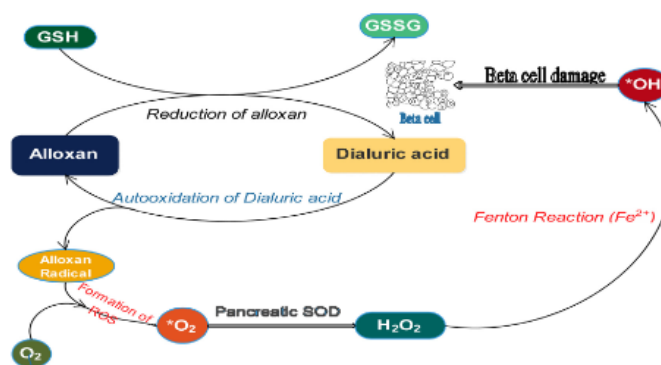


Fig. 2 – Formation of ROS through redox cycling of alloxan.

**Gambar 2.4** Mekanisme pembentukan ROS dari induksi aloksan (Ighodaro et al., 2017)

Kerusakan hati terjadi pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan, dimana terjadi perubahan signifikan pada kadar SGOT dan SGPT darah. Pemberian aloksan pada tikus akan menyebabkan diabetes yang dalam jangka panjang mempengaruhi keseimbangan oksidatif pada hati. Hal ini menyebabkan peningkatan ROS dan penurunan antioksidan di jaringan

hati. Induksi aloksan juga menyebabkan perlemakan hati yang dapat menyebabkan fibrosis hati dan mengakibatkan sirosis hati (Siregar Artha, 2019).

#### O. Curcuma

Tablet Curcuma<sup>®</sup> merupakan salah satu produk industri nasional yang mengandung serbuk Curcuma Rhizoma, yang bahan aktifnya adalah kurkumin dan minyak atsiri. Tablet Curcuma<sup>®</sup> nafsu makan meningkat, perut kembung, sulit buang air besar/buang air kecil, haid, sakit kuning karena sumbatan. Bentuk sediaan adalah tablet 200 mg (Widyaningsih et al., 2015).

Kurkumin (diferuloylmethane) merupakan pigmen kuning yang banyak diperoleh dari isolasi spesies curcuma, zingiberaceae. senyawa kurkumin pada temulawak mempunyai aktivitas hepatoprotektif yang berfungsi dalam mencegah penyakit hepar (Syafitri, 2019).

Mekanisme kurkumin untuk melindungi sel hati dari kerusakan analog dengan aksi kurkumin sebagai antioksidan. Kurkumin menangkap ion superoksida dan memutus rantai antara ion superoksida ( $O_2^-$ ), yang pada gilirannya mencegah peroksidasi lipid. Kerusakan hati dimediasi oleh enzim antioksidan, yaitu superoksida dismutase (SOD) yaitu enzim SOD. Mengubah  $O_2^-$  menjadi produk yang kurang beracun. Selain itu, mekanisme kurkumin sebagai pencegah terjadinya kerusakan sel hati yaitu dengan meningkatkan *glutathion S-transferase* (GST) dan menghambat beberapa faktor proinflamasi seperti *nuclear factor-kB* (NF-kB) dan profibrotik sitokin (A. A. Candra, 2013).



