

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dasar Teori

1. Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb)

Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb) merupakan tanaman liar yang banyak tumbuh di perkebunan, ladang, tepi jalan, pematangan sawah ataupun di ladang agak basah (Besung, 2009). *Centella asiatica* (L.) Urb merupakan tumbuhan kosmopolit atau memiliki daerah penyebaran sangat luas, terutama di daerah tropis dan subtropis. Tanaman ini berasal dari daerah Asia tropik, termasuk Indonesia, India, Cina, Jepang, Sri Lanka kemudian menyebar ke berbagai negara - negara lain seperti Afrika Selatan, dan beberapa negara di Benua Amerika (Jamil, *et al.*, 2007). *Centella asiatica* (L.) Urb menyebar liar dan dapat tumbuh subur di atas tanah dengan ketinggian 1000 - 2500 meter dari permukaan laut (Winarto & Surbakti, 2003). Nama yang biasa dikenal untuk tanaman ini selain pegagan adalah daun kaki kuda dan antanan. Pegagan termasuk dalam kingdom Plantae, divisi Spermatophyta, kelas Dicotylodone, ordo Umbillales, familia Umbilliferae, genus *Centella*, spesies *Centella asiatica*. Nama binomial *Centella asiatica* (L.) Urb.

Centella asiatica (L.) Urb merupakan tanaman herba yang tumbuh menjalar dan berbunga sepanjang tahun. Tanaman ini akan tumbuh subur apabila tumbuh di tanah dan lingkungan yang sesuai (Agnes, 2010).

Perkembangbiakannya dengan menggunakan stolon. Pada tiap ruas akan tumbuh akar dan daun dengan tangkai daun panjang dan akar berwarna putih. Jika keadaan tanahnya bagus, tiap ruas yang menyentuh tanah akan tumbuh menjadi tanaman baru (Agoes, 2010).

Pegagan memiliki batang, daun, dan bunga. Daun berwarna hijau kemerahan, berbentuk seperti kipas kecil dan tepinya bergerigi. Bentuk bunga seperti payung, kecil, dan berwarna merah muda (Kanchan & Preeti, 2013). Panjang tanaman bisa mencapai 10-80 cm bahkan lebih. Jumlah daun bisa 10 helai atau lebih. Panjang tangkai daun sekitar 50 mm. Biasanya tangkai bunga lebih pendek daripada tangkai daun. Buah pegagan berbentuk pipih dengan lebar sekitar 7 mm berwarna kuning kecoklatan dan agak tebal (Utami, *et al.*, 2011).



Gambar 1. Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb)
(Sumber: <http://www.spicesmedicinalherbs.com>, 2011)

Pegagan mengandung zat kimia yang kompleks. Daun pegagan memiliki khasiat dalam mengobati berbagai penyakit, diantaranya pengobatan hipertensi, dan peningkatan daya ingat (memori). Pegagan juga digunakan

(Matsuda, *et al.*, 2001). Sejalan dengan mekanisme kerja pegagan pada tubuh, tumbuhan ini juga terbukti secara klinik mampu mengobati luka bakar, sirosis hati, dan gigitan serangga (Jagtap, *et al.*, 2009). Manfaat dari pegagan berdasarkan Kashmira, *et al.*, (2010) adalah bahwa tanaman ini dapat digunakan untuk memperbaharui sistem saraf dan sel-sel otak dan sebagai terapi pengobatan untuk gangguan emosional, seperti depresi, yang dianggap berakar pada masalah fisik. Selain itu, Zainol, *et al.*, (2008) mengemukakan bahwa *Centella asiatica* (L.) Urb juga mengandung senyawa yang bersifat antibakteri dan antifungi.

Pegagan mengandung berbagai bahan aktif dan yang terpenting adalah triterpenoid saponins, termasuk asiaticosida, centelloside, madecassoside, dan asam asiatik. Komponen yang lain adalah minyak volatile, flavonoid, tannin, phytosterols, asam amino dan karbohidrat (Satake, *et al.*, 2007). Kandungan triterpenoid saponin pada pegagan berfungsi untuk meningkatkan aktivasi makrofag (Ito, *et al.*, 2000).

Asiaticosida digunakan sebagai anti-inflamasi, antibiotik serta aktif dalam melawan virus dan bakteri tuberkulosis. Dikatakan juga bahwa asiaticosida yang dikandung pegagan ini dapat menstimulasi sintesis kolagen (perbaikan jaringan) (Kashmira, *et al.*, 2010). Madecassoside merupakan senyawa triterpenoid yang menstimulasi pembentukan protein dan lipid yang dibutuhkan oleh tubuh (Jie, 1994). Senyawa ini merupakan senyawa aktif dalam pengobatan penyakit lepra (Martin, 2004). Selain itu madecassoside berperan aktif pada proses penyembuhan luka bakar (Kiang, *et al.*, 2005).

Sedangkan centelloside yang terdapat pada pegagan terbukti efektif dalam terapi hipertensi vena (Kashmira, *et al.*, 2010).

Asam asiatik berperan sebagai antiseptik meliputi antibakteri dan berpotensi sebagai antifungi, senyawa ini juga dapat melindungi tubuh dari pengaruh radikal bebas (Ghost, *et al.*, 1997 dalam Syifaiah, 2008).

Flavonoid adalah suatu kelompok yang termasuk ke dalam senyawa fenol yang terbanyak di alam, senyawa-senyawa flavonoid ini bertanggung jawab terhadap zat berwarna ungu, merah, biru dan sebagian zat berwarna kuning dalam tumbuhan (Kristanti, 2010). Flavonoid bersifat lipofilik yang dapat merusak membran mikroba. Flavonoid yang terdapat pada suatu tanaman bisa meningkatkan IL-2 dan proliferasi limfosit. Proliferasi limfosit akan mempengaruhi sel CD4, kemudian menyebabkan sel Th1 teraktivasi. Sel Th1 yang teraktivasi akan mempengaruhi molekul-molekul termasuk IFN γ yang dapat mengaktifkan makrofag, sehingga makrofag mengalami peningkatan metabolik, motilitas dan aktivitas fagositosis secara cepat dan lebih efisien dalam membunuh bakteri atau mikroorganisme patogen (Ukhrowi, 2011).

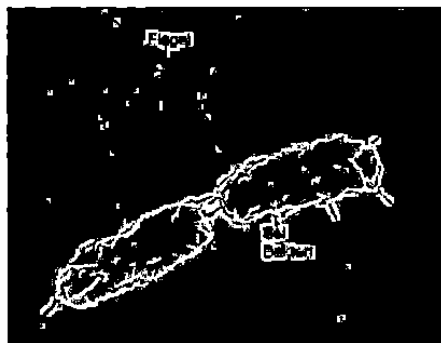
Alkaloid mempunyai aktivitas sebagai antibakteri. Mekanismenya dengan membentuk hambatan kompetitif adhesi protein mikroba ke reseptor polisakarida inang (Ukhrowi, 2011).

Pegagan mengandung banyak antioksidan sehingga dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor karena mampu meningkatkan enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), katalase, glutathion peroxidase dan

antioksidan glutathione (GSH). Enzim-enzim tersebut sebagian besar didapatkan pada organ hati. Sebagaimana yang kita ketahui hati mempunyai tugas untuk mendetoksifikasi dan mengikatkan diri dengan zat-zat berbahaya bagi tubuh. Untuk melakukan semua itu hati membutuhkan enzim-enzim antioksidan seperti glutathione (Andretha, *et al.*, 2007).

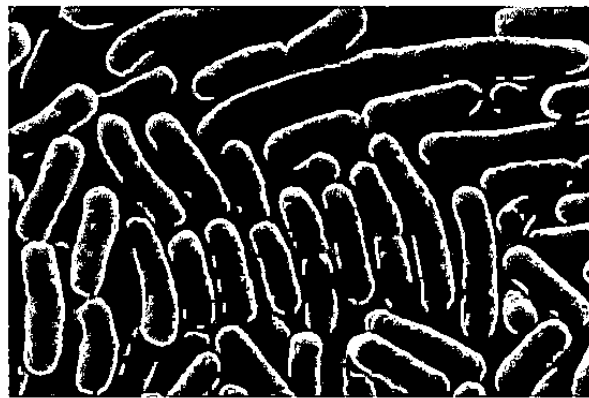
2. *Salmonella typhimurium*

Salmonella termasuk dalam kerajaan Bacteria, filum Proteobacteria, kelas Gamma Proteobacteria, ordo Enterobacteriales, familia Enterobacteriaceae, genus *Salmonella*, spesies *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* (Shah, 2011). *Salmonella typhimurium* sama dengan *Salmonella* yang lain merupakan bakteri batang gram negatif, mempunyai flagela, tidak berkapsul, tidak membentuk spora, dan fakultatif anaerob. Bakteri ini sering disebut sebagai *facultative intra-cellular parasites*. Dinding selnya terdiri atas murein, lipoprotein, fosfolipid, protein, dan lipopolisakarida (LPS) dan tersusun sebagai lapisan-lapisan (Dzen, 2003). Ukuran panjangnya bervariasi, dan sebagian besar memiliki *peritrichous flagella* sehingga bersifat motil.

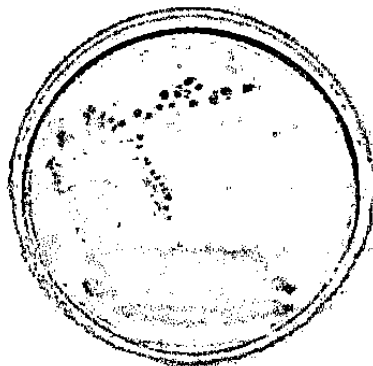


Gambar 2. Mikroskopis Kuman *Salmonella sp.*

Salmonella sp. hampir tidak pernah memfermentasi laktosa dan sukrosa, membentuk asam dan kadang gas dari glukosa dan manosa. Organisme ini juga menghasilkan gas H₂S, namun hanya sedikit (Winn, *et al.*, 2006). Pada biakan agar koloninya besar bergaris tengah 2-8 milimeter, bulat agak cembung, jernih, *smooth*, pada media BAP tidak menyebabkan hemolisis, pada media MacConkey koloni *Salmonella sp.* tidak memfermentasi laktosa (NLF), konsistensinya *smooth* (WHO, 2003). Bakteri ini tahan hidup dalam air yang membeku untuk waktu yang lama (Brooks, 2005).



Gambar 3. Gambaran Mikroskopis *Salmonella typhi*
(Sumber: <http://web.uconn.edu>, 2001)



Gambar 4. Gambaran Makroskopis *Salmonella typhi*
(Sumber: <http://www.bacteriapictures.com>, 2013)

Salmonella sp. mempunyai tiga macam antigen utama untuk diagnostik atau mengidentifikasi yaitu : somatik antigen (O), antigen flagel (H) dan antigen Vi (kapsul) (Todar, 2008).

Antigen O (*Cell Wall Antigens*) merupakan susunan senyawa lipopolisakarida (LPS) dari membran bakteri luar. Mereka stabil terhadap panas, tahan terhadap alkohol dan asam encer (Pui, *et al.*, 2011). Antibodi yang dibentuk adalah IgM (Brooks, 2005). Aglutinasi O berlangsung lebih lambat dan bersifat kurang imunogenik, namun mempunyai nilai diagnosis yang tinggi. Titer antibodi yang timbul oleh antigen O ini selalu lebih rendah dari titer antibodi H (Supari, 2006).

Antigen H pada *Salmonella sp.* terdapat pada flagela, yang disebut juga flagelin, dibagi dalam 2 fase yaitu fase I: spesifik dan fase II: non spesifik (Pui, *et al.*, 2011). Antigen H adalah protein yang tidak tahan panas (termolabil), dan bersifat sangat imunogenik. Antibodi yang dibentuk adalah IgG. Antigen ini dapat dirusak dengan pemanasan di atas 60° C dan alkohol asam, tetapi tidak rusak oleh formaldehid. (Supari, 2006).

Antigen Vi adalah polimer dari polisakarida yang bersifat asam. Terdapat di bagian paling luar (kapsul) dari badan kuman dan bersifat termolabil. Dapat dirusak dengan pemanasan 60° C selama 1 jam. Kuman yang mempunyai antigen Vi bersifat virulens pada hewan dan manusia. Antigen Vi juga menentukan kepekaan terhadap bakteriofaga dan dalam laboratorium sangat berguna untuk diagnosis cepat kuman *S. typhi* (Karsinah

et al., 1994). Adanya antigen Vi menunjukkan individu yang bersangkutan merupakan pembawa kuman (carrier) (Supari, 2006).

Salmonella menyebabkan demam tifoid dan peradangan usus (gastroenteritis). Bakteri ini dapat menimbulkan penyakit pada semua organ tubuh dan mempengaruhi sel-sel limfoid dalam usus, limfonodi mesenterika, dan limpa yang sering diinfeksi ketika bakteri ini masuk dalam aliran darah (Widodo, 2009).

Salmonella typhimurium masuk ke dalam tubuh binatang maupun manusia melalui makanan yang terkontaminasi bakteri. Saat organisme ini masuk, tubuh mengadakan perlawanan dengan berbagai cara antara lain asam lambung berusaha membunuh bakteri disertai gerakan lambung untuk mengeluarkan bakteri. Oleh karena itu tidak semua yang terpapar bakteri *Salmonella typhimurium* terkena demam tifoid. Jika bakteri dapat lolos dari barrier asam lambung maka akan masuk ke dalam usus halus dan menimbulkan peradangan (gastroenteritis) (Greenacre, *et al.*, 2006).

Salmonella typhimurium akan menembus sel-sel epitel (terutama sel-M) dan kemudian ke lamina propia. Di lamina propia bakteri berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama oleh makrofag. Bakteri ini dapat hidup dan berkembang biak di dalam makrofag dan selanjutnya dibawa ke plak Peyeri ileum distal kemudian ke kelenjar getah bening mesenterika. Selanjutnya melalui duktus torakikus bakteri yang terdapat di dalam makrofag ini masuk ke sirkulasi darah (mengakibatkan bakterimia pertama yang asimtomatik) dan menyebar ke seluruh organ retikuloendotelial tubuh

terutama hati dan limpa. Di organ-organ ini bakteri meninggalkan sel-sel fagosit dan kemudian berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah lagi mengakibatkan bakterimia yang kedua kalinya dengan disertai tanda-tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik (Kaufmann & Kabelitz, 2002).

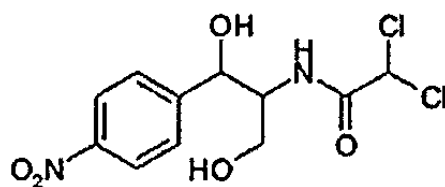
Masa inkubasi demam tifoid umumnya 7-10 hari, atau dapat lebih singkat yaitu 3 hari atau lebih panjang selama 50 hari. Pasien yang menderita demam tifoid biasanya mengalami demam tinggi 39° - 40°C. Selain itu penderita merasa lemah, mengalami nyeri perut, pusing dan selera makan menurun (CDC, 2010). Pada beberapa kasus ditemukan bercak-bercak berwarna merah (rose spot) yang mengumpul di bagian abdomen dan dada serta terjadi splenomegali (Timmreck, 2001). Pada fase awal penyakit, penderita demam tifoid selalu menderita demam yang naik bertahap tiap hari dan mencapai titik tertinggi pada akhir minggu pertama. Demam, biasanya terasa lebih tinggi saat sore atau malam hari dibandingkan pagi harinya (Hendarta, 2011).

Komplikasi pada demam tifoid ini biasanya terjadi 10-15%, pada penderita yang telah sakit selama lebih dari 2 minggu (Parry, *et al.*, 2002). Komplikasi yang terjadi antara lain komplikasi pada sistem saraf pusat seperti ensefalitis, ensefalomielitis, gangguan psikiatri, miokarditis akut, hepatitis, osteomielitis, arthritis septic, dan juga komplikasi pada usus berupa perdarahan dan perforasi. Relapse merupakan komplikasi yang umumnya terjadi setelah 1 sampai 3 minggu pengobatan dihentikan (Syahrachman

1994). Bila tidak terjadi komplikasi lebih lanjut, maka penyakit berangsur akan sembuh. Suhu tubuh akan menurun secara lisis yaitu dengan berangsur pada minggu ketiga, gejala-gejala lainpun menghilang. Namun penyakit demam tifoid dapat kambuh kembali, sehingga jangan menghentikan pengobatan sebelum waktunya (Rasmilah, 2001).

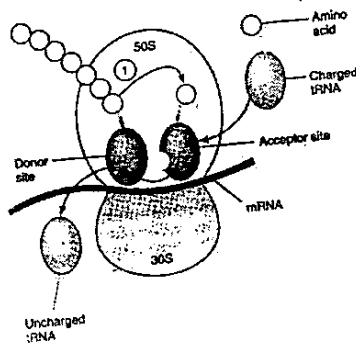
3. Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik yang diisolasi pertama kali pada tahun 1947 dari *Streptomyces venezuelae*. Penggunaan obat ini meluas dengan cepat, karena mempunyai daya antibiotik yang kuat. Pada tahun 1950, diketahui bahwa antibiotik ini dapat menimbulkan anemia aplastik yang fatal, sehingga penggunaannya dibatasi (Mycek, *et al.*, 1992 dalam Kusuma, 2009).



Gambar 5. Rumus Bangun Kloramfenikol
(Sumber: <http://www.romerlabs.com>, 2012)

Kloramfenikol bekerja menghambat sintesis protein pada sel bakteri. Kloramfenikol akan berikatan secara reversibel dengan unit ribosom 50 S, sehingga mencegah ikatan antara asam amino dengan ribosom. Obat ini berikatan secara spesifik dengan akseptor (tempat ikatan awal dari amino asil t-RNA) atau bagian peptidil, yang merupakan tempat ikatan kritis untuk



Gambar 6. Mekanisme Kerja Kloramfenikol dalam Sintesis Protein
(Sumber: Katzung, 2004)

Kloramfenikol yang diberikan secara intravena maupun oral dapat diabsorpsi sempurna, karena bersifat lipofilik. Antibiotik ini didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh, termasuk ke jaringan otak, cairan serebrospinal, dan mata. Waktu paruh kloramfenikol pada orang dewasa kurang lebih 3 jam, sedangkan pada bayi berumur kurang dari 2 minggu sekitar 24 jam. Sekitar 50% kloramfenikol dalam darah terikat dengan albumin (Katzung, 2004).

Di dalam hati, kloramfenikol terkonjugasi dengan asam glukuronat oleh aktivitas enzim glukuronil transferase, sehingga waktu paruh kloramfenikol pada pasien gangguan fungsi hati dapat diperpanjang menjadi 24 jam, sekitar 80-90 % kloramfenikol peroral dieksresikan melalui ginjal, 5-10 % diantaranya diekskresi dalam bentuk aktif, sedang sisanya dalam bentuk glukuronat atau hidrolisat lain yang tidak aktif. Pada kasus gagal ginjal, waktu paruh kloramfenikol bentuk aktif tidak berubah, tetapi terjadi akumulasi metabolitnya yang non toksik. Oleh karena itu, pada pasien dengan gangguan fungsi hati dan gagal ginjal, dosis antibiotik ini perlu dikurangi (Setiabudy & Gan, 2007).

Dosis kloramfenikol yang umum adalah 50-100 mg/kg/hari atau 250-500 mg 4 kali sehari. Setelah pemberian oral, kloramfenikol diserap dengan cepat. Kadar puncak dalam darah tercapai dalam 2 jam. Untuk anak biasanya diberikan bentuk ester kloramfenikol palmitat yang rasanya tidak pahit. Bentuk ester ini akan mengalami hidrolisis dalam usus dan membebaskan kloramfenikol. Untuk pemberian secara parental digunakan kloramfenikol suksinat yang akan dihidrolisis dalam jaringan dan membebaskan kloramfenikol. Kloramfenikol tidak lagi menjadi pilihan utama untuk mengobati demam tifoid karena telah tersedia obat-obat yang lebih aman seperti siprofloksasin dan seftriakson. Walaupun demikian, pemakaiannya sebagai lini pertama masih dapat dibenarkan bila resistensi belum merupakan masalah (Setiabudy & Gan, 2007).

4. Hepar

Hepar adalah kelenjar yang paling besar dalam tubuh manusia dengan berat 1500 gram atau 1,5 kg. Bagian superior dari hepar cembung dan terletak di bawah kubah kanan diafragma. Bagian inferior hepar cekung dan di bawahnya terdapat ginjal kanan, gaster, pancreas dan usus halus (Baradero, *et al.*, 2005). Hepar menerima darah teroksigenasi dari arteri hepatica dan darah yang tidak teroksigenasi tetapi kaya akan nutrien dari vena porta hepatica (Sloane, 2004).

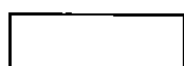
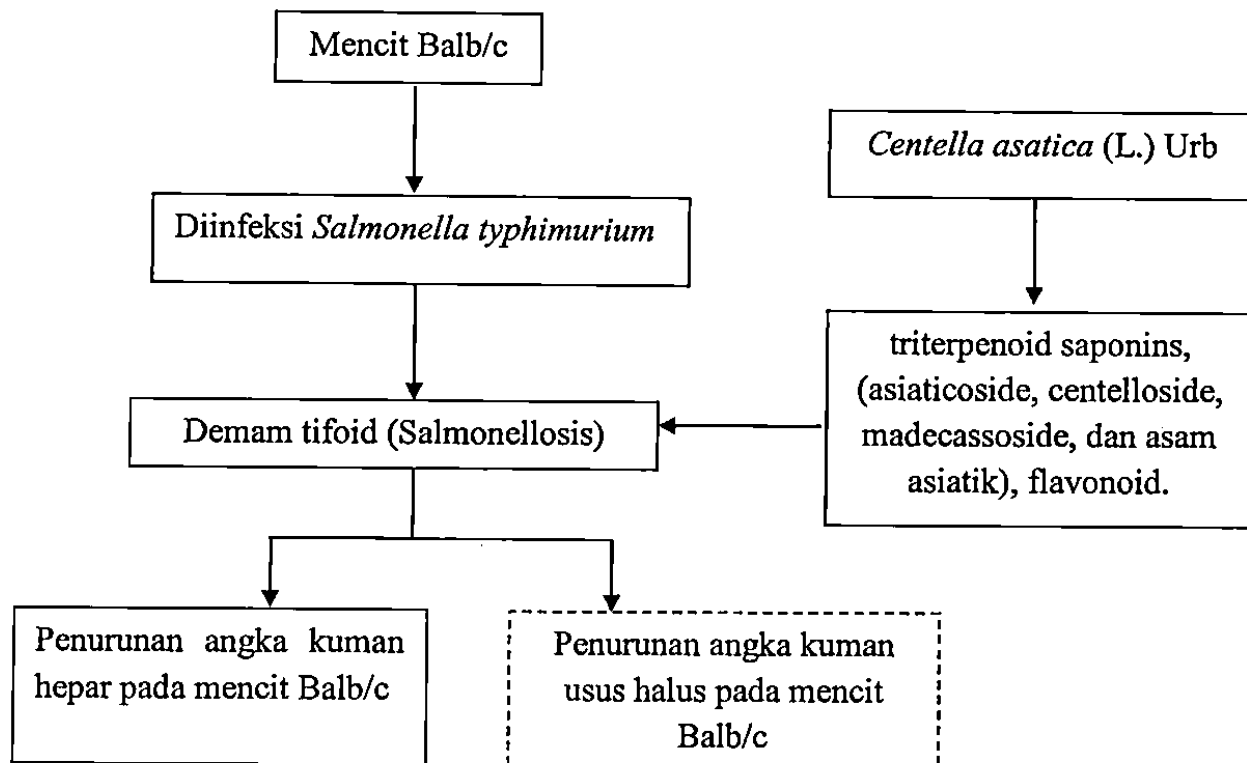
Secara anatomi hepar terdiri dari lobus kanan yang besar, dan lobus kiri yang lebih kecil. Keduanya dipisahkan di anterosuperior oleh ligamentum falsiforme dan di postero inferior oleh fissura untuk ligamentum venosum

dan ligamentum teres (Faiz & Muffat, 2004). Masing-masing lobus dibentuk oleh lobulus-lobulus yang merupakan unit fungsional dari hepar dengan penampang berbentuk mirip segi enam (hexagonal). Hepar terdiri atas 50.000 – 100.000 lobulus. Setiap lobulus terdiri atas sel-sel hepar yang berbentuk kubus dan tersusun berderet mengeliling vena sentralis atau vena pusat (rongga pembuluh darah balik). Vena sentralis lobulus hepar memiliki percabangan yang disebut dengan sinusoid, yaitu kapiler darah berdinding tipis dan berongga luas yang sejajar dengan deretan sel-sel hati. Antara sel hepar dan sinusoid dibatasi oleh sel kupffer (Wijayakusuma, 2008).

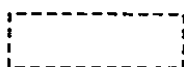
Sel Kupffer termasuk dalam sistem retikuloendotelial yang berfungsi untuk memakan benda asing seperti bakteri yang masuk ke dalam hati lewat darah portal. Sejumlah 50% dari semua makrofag dalam hepar adalah sel Kupffer, sehingga hepar merupakan salah satu organ penting dalam pertahanan melawan invasi bakteri dan agen toksik (Permata, 2009).

Hati sangat penting untuk mempertahankan hidup dan berperan pada hampir setiap metabolik tubuh. Fungsi hati diantaranya adalah dapat memproduksi dan sekresi empedu, berperan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, protein, serta berperan dalam filtrasi darah, mengeliminasi bakteri dan benda asing yang masuk peredaran darah dari saluran pencernaan (Sari *et al*

B. Kerangka Konsep



: hal-hal yang dilakukan dalam penelitian



: hal-hal yang tidak dilakukan dalam penelitian

Gambar 7. Kerangka Konsep

C. Hipotesis

1. Pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb) mampu menurunkan angka kuman hepar mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.
2. Dosis efektif ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb) yang mampu menurunkan angka kuman hepar mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* adalah 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB