

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tikus Putih (*Sprague-dawley*)

Tikus putih (*Sprague-dawley*) ditemukan oleh seorang ahli kimia dari Universitas Wisconsin yaitu *dawley*. Saat melakukan penamaan *dawley* mengkombinasikan Namanya dengan nama istri pertamanya *sprague* dan terbentuklah menjadi *spargue dawley*. Sebagai hewan coba tikus putih (*Sprague-dawley*) memiliki beberapa kelebihan diantaranya perkembangbiakan yang tergolong cepat, ukurannya yang tergolong besar dibanding mencit, mudah dipelihara dalam kapasitas banyak. Tikus putih (*Sprague-dawley*) juga memiliki ciri morfologis seperti bentuk kepala yang berukuran kecil, pertumbuhan cepat, kemampuan laktasi cukup tinggi, dan tempramennya yang cukup baik (Akbar,2010).



**Gambar 2.1** Tikus putih (*Sprague-dawley*) (Akbar, 2010).

Tikus putih (*Sprague-dawley*) masuk dalam kingdom animalia, pylum *chordata*, subphylum *vertebrata*, class *mamalia*, subclass *theria*, infraclass *eutria*, ordo *rodenita*, sub-ordo *mymorpha*, famili *muridae*, superfamily *moridea*, subordo *murinae*, genus *rettus*, dan spesies *rattus noorvegicus*. Tikus putih (*Sprague-dawley*) dewasa dapat mencapai bobot 450-520 g pada tikus jantan dan pada tikus betina dapat mencapai bobot 200-300 g. Sebagai hewan coba, tikus putih (*Sprague-dawley*) tidak terlalu bersifat fotofobik seperti mencit (Suckow *et al*, 2020).

## **2.2 Limpa**

Organ limpa memiliki fungsi utama sebagai sistem pertahanan tubuh dari serangan mikroba, selain itu juga organ limpa berguna dalam menyaring darah yang beredar dari sistem pembuluh darah seluruh tubuh. Bagian penyusun organ limpa dibagi menjadi dua yaitu jaringan parenkima dan stroma, pada jaringan parenkima limpa terdapat pulpa alba dan pulpa merah. Pulpa putih pada limpa berfungsi memproduksi sel yang digunakan untuk melawan infeksi mikroorganisme, sementara pulpa merah berfungsi dalam pembentukan eritrosit dan juga merombak eritrosit yang sudah rusak atau tua. Kandungan dalam pulpa putih terdiri dari sel-sel limfosit, sedangkan dalam pulpa merah yaitu eritrosit, plasma darah, serta makrofag (Hidayati, 2018).

### **2.2.1 Histologi Limpa**

Sistem organ limfatik unik untuk vertebrata dan terdiri dari pengeringan pembuluh limfatik, limfo nodul, dan limfoid. Berbeda dengan pembuluh darah dalam sistem peredaran darah, pembuluh limfatik adalah pembuluh serap searah tidak berujung yang mengangkat cairan intersisial, sel-sel kekebalan dan makromolekul ke limfo nodul, dan dari ini kembali ke peredaran darah. Pembuluh limfa ditemukan di hampir setiap jaringan vaskularisasi kecuali jaringan saraf dan sumsum tulang. Berdasarkan morfologi, fungsi limpa membuat kapiler limfatik sangat permisif untuk pasase paraseluler cairan, makromolekul, dan sel imun (Aspelund, 2016).

Fungsi histologis khusus menentukan beberapa fungsi penting limpa, seperti menyaring darah, menjaga keseimbangan respon imun, dan mendaur ulang zat besi. Limpa juga dapat berfungsi sebagai reservoir untuk darah tambahan dalam situasi kehilangan darah akut atau

kronis (seperti perdarahan atau anemia), serta tempat alternatif untuk hematopoiesis (pembentukan sel darah trombosit) di luar sumsum tulang.

Untuk mengidentifikasi plasmodium biasanya ditandai dengan adanya perubahan pada organ limpa. Sel darah yang rusak dan terinfeksi akan dihancurkan oleh sistem imun di dalam limpa, lalu membuangnya. Termasuk melawan antigen yang ada didalam darah, Plasmodium yang berhasil melewati sistem imun di limpa akan mengakibatkan oklusi di dalam pembuluh darah sehingga menyebabkan indeks limpa membesar (*splenomegaly*) (Ngaliyatun, 2013).

## **2.3 Daun Mint (*Mentha Arvensis*)**

### **2.3.1 Klasifikasi Daun Mint (*Mentha Arvensis*)**

Tanaman mint (*Mentha Arvensis*) termasuk dalam salah satu genus dalam famili lemiacea/labiateae yang memiliki lebih kurang 30 spesies dan berbagai hibrit. Pada umumnya tanaman ini tumbuh di daerah sub-tropis. Berikut beberapa spesies tanaman min yaitu : *M. Aquatic*, *M. Arvensis*, *M. Canadines*, *M. X piperita*, *M. Piperita*, *M. Piperita*, *M. Pulegium*, dan *M. Spicata*. Diantara beberapa jenis tanaman tersebut hanya *M. X Piperita*, dan *M. Spicata* yang banyak terdapat di Indonesia (Bhat *et al*, 2021).



**Gambar 2.2** Daun Mint (*Mentha Arvensis L.*) (Hadipoentyanti,2012)

### 2.3.2 Morfologi Daun Mint (*Mentha Arvensis*)

Tanaman Mint (*Mentha Arvensis*) adalah tanaman herbal yang batangnya berbentuk tegak atau sedikit menjalar dan mempunyai ketinggian dapat mencapai 30,5 – 98,5 cm dengan bentuk percabangan sympodial, berbentuk segi empat, tekstur permukaan sedikit berbulu atau licin dan berwarna hijau keunguan. Ukuran panjang dari daun ini dapat mencapai 1,3 – 6,5 cm dengan lebarnya 1 – 3,2 cm, daun berbentuk lanset (lanceolate) sampai setengah bundar (subordiculer), ujung daun runcing (acupe) sampai sepertiga (optuse). Tepi daun beringit dangkal (creneate) atau bergerigi (serrate), pangkal daun menyempit berbentuk pasak (cuneate) sampai bundar (roundet), tangkai daun berbulu, letak daun berseling hadapan (Hadipoentyanti, 2012).

Tanaman Mint (*Mentha Arvensis*) yang tubuh di daerah tropis biasanya tidak berbunga, meskipun ada beberapa jenis yang berbunga, dan tanaman mint (*Mentha Arvensis*) ini dapat tumbuh dengan baik pada suhu dingin. Tanaman ini dapat tumbuh pada ketinggian 150 – 10200 mdpl (D Padua *et al*, 2015).

### 2.3.3 Manfaat Daun Mint (*Mentha Arvensis*)

Daun Tanaman Mint (*Mentha Arvensis*) sendiri dipercaya dapat meredakan sakit kepala, memulihkan stamina, mencegah demam. Daun Mint juga mempunyai sifat anti-oksidant yang dapat digunakan untuk pencegahan kanker dan menjaga kesehatan mata (Maulina, 2012). Kandungan menthol di dalam daun mint juga berfungsi untuk mempercepat sirkulasi pernafasan, meringankan kembung, mual dan keram. Daun mint juga menyimpan senyawa metabolit sekunder yakni tannin dan flavonoid yang berfungsi mempercepat sistem pencernaan. Tannin juga dapat menciutkan permukaan usus dan juga dapat melindungi mukosa usus (Winarno, 2022). Flavonoid sendiri memiliki kemampuan dalam menghambat motilitas usus dan sekresi air dan elektrolit (Fajrin, 2022).

### 2.3.4 Kandungan Daun Mint (*Mentha Arvensis*)

Di dalam daun mint terdapat beberapa kandungan diantaranya adalah menthol, menton, carvone, flavonoid dan tannin.

#### a. Menthol

Menthol merupakan kandungan yang mendominasi di dalam daun mint, dimana menthol merupakan senyawa berbau tajam yang mempunyai sifat mudah menguap (Abbas, 2021).

#### b. Menton

Toksisitas dari daun mint diduga karena adanya aktivitas senyawa utama dalam minyak daun mint seperti menthol dan menton. Kedua senyawa tersebut memiliki cara kerja yang sama, yaitu dengan menghambat kerja enzim asetilkolinesterase (AChE) (Lee, *et al.*, 2017).

#### c. Carvone

Kandungan carvone menyebabkan minyak astiri memiliki antioksidan, antifungal dan antibakteri, sehingga minyak astiri dapat digunakan dalam industri farmasi, kosmetik, rasa makanan dan minuman (Sastri *et al.*, 2020).

#### d. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang bersifat racun atau aleopati yang terdapat pada daun mint. Zat ini merupakan senyawa glukosida yang terdiri dari gula yang terikat dengan flavon. Flavonoid pada umumnya mempunyai dua rasa hambar dan pahit, flavonoid yang pahit disebut limonin (Tarigan dkk, 2012).

#### e. Tannin

Tannin merupakan senyawa aktif metabolit skunder yang mempunyai khasiat yaitu sebagai astrigen, anti-diare, anti-bakteri dan anti-oksidan. Tannin merupakan komponen zat organik yang sangat kompleks yang terdiri dari senyawa felonik yang sulit dipisahkan dan sulit mengkristal, mengedapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut. Tannin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tannin terkondensasi dan tannin terhidrolisis. Tannin memiliki peran biologis yang kompleks mulai dari pengendap protein hingga pengkhelat logam (Malanggi dkk, 2012).

Berdasarkan beberapa penelitian *Mentha Arvensis* memiliki kandungan 90% mint oil. Kandungan dari minyak daun mint yaitu *monoterpenes* (*menthone*, *menthonefuran*, *methyl acetate* *cineol* dan *limone*), *sesquiterpenes* (*virifloral*), *flavonoid* (*luteolin*, *menthoside*, *isorhoifolin* dan *rutin hesperid*), *phenolic acids* (*ceffeeic acid*, *chlorogenic* dan *rosmarinic*), *tripenes* (*squalene*, *a-amyrin*, *urosolic acid* dan *sitosterol*), *phutol*, *tocopherol*, *carotenoids*, *choline*, *betaine*, *cyclenes*, *rosmarinic acid*, *tannin* dan mineral (Rajesh, dkk, 2013).

### 2.4 Uji Toksisitas

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada system biologi dan untuk memperoleh data dosis – respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat berbahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia. Uji toksisitas akut merupakan salah satu uji pra-klinik (Ihwan, dkk, 2018).

Uji toksisitas akut oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian sediaan uji yang diberikan secara oral dalam dosis

tunggal, atau dosis berulang yang diberikan dalam waktu 24 jam, prinsip uji toksisitas akut oral yaitu, sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis perkelompok, kemudian dilakukan pengamatan terhadap adanya efek toksik dan kematian. Hewan yang mati selama percobaan dan yang hidup sampai akhir percobaan di nekropsi untuk di evaluasi adanya gejala-gejala toksisitas (BPOM RI, 2014).

Tujuan dari uji toksisitas akut yaitu untuk mendeteksi toksisitas instrinsic suatu zat, menentukan organ sasaran, kepekaan spesies, memperoleh informasi bahaya setelah pemaparan suatu zat secara akut, memperoleh informasi awal yang dapat digunakan untuk menetapkan tingkat dosis (BPOM RI, 2014). Uji toksisitas akut sendiri dirancang untuk menentukan dosis letal suatu zat (Jumain, dkk, 2018).

## **2.5 Parameter Inflamasi, Nekrosis, Degenerasi, Hemoragi.**

### **2.5.1 Inflamasi**

Inflamasi adalah merupakan peradangan dan mekanisme alami dari tubuh untuk menginaktivasi merusak organisme penyerang, kemudian menghilangkan suatu zat iritan atau dapat mengatur derajat dari perbaikan jaringan yang disertai peradangan kemudian akan hilang dengan sendirinya jika proses penyembuhan telah sempurna. Inflamasi dapat terjadi oleh beberapa hal salah satu contohnya yaitu saat jaringan tubuh mengalami infeksi, panas, cedera, serta terkena racun, sel-sel yang rusak dapat melepaskan zat kimia (Solfaine, 2019).

Pada proses peradangan ada dua perubahan dasar yang terjadi yaitu perubahan pada jaringan yang mengalami peradangan dan perubahan seluler pada daerah peradangan. Pada jaringan radang yang terjadi perubahan pada sistem sirkulasi darah berupa perubahan pembuluh darah berupa vasokonstriksi atau dilatasi dan peningkatan permeabilitas endothelia. Perubahan

kecepatan aliran darah dan distribusi sel-sel darah (leukosit) untuk merespon peradangan yang terjadi. Proses eksudasi plasma darah pada daerah radang untuk membawa nutrisi dalam proses pertahanan jaringan, melarutkan iritan dan membawa sel-sel penjedalan darah (fibrin) serta mengatur pelepasan antibody humoral. Pelepasan leukosit dan eritrosit dengan cara diapedesis berfungsi dalam respon radang dengan fagositosis antigen. Peradangan sendiri dapat dibedakan berdasarkan durasi inkubasi dan ama waktu terjadinya proses peradangan yaitu, peradangan perakut dimana peradangan ini berlangsung sangat cepat dalam beberapa jam, sehingga kadangkala hewan tidak menunjukkan gejala sakit sampai pada saat terakhir menjelang kematian sedangkan untuk peradangan akut dimana berlangsung dalam waktu beberapa hari, dengan agen penyebab yang tidak terlalu berat sehingga akhir dari proses radang, hewan dapat sembuh kembali. Dan peradangan kronik dimana radang ini berlangsung dalam waktu yang lama karena iritasi atau agen penyebab yang tidak cukup kuat untuk merangsang respon jaringan dan seluler untuk memperbaiki kerusakan jaringan, sehingga kadangkala perkembangan penyakit tidak mempunyai akhir yang pasti (Solfaine, 2019).

### **2.5.2 Nekrosis**

Nekrosis merupakan proses kematian sel atau juga kematian kelompok pada sel yang masih hidup dan merupakan bagian dari organisme hidup dengan penyebab yang dapat bervariasi. Nekrosis sendiri dapat terjadi jika terkena bahan beracun, aktivitas pada mikroorganisme, dan kadang-kadang juga bisa pada gangguan metabolisme. Nekrosis ditandai dengan adanya bengkak sel yang dikarenakan upaya membran plasma mengatur lesi mekanisme keluar dan masuknya ion serta air (Solfaine, 2019).



Tahapan terakhir dari respon sel terhadap agen etiologi adalah kematian sel atau nekrosis. Kejadian sebelumnya dalam merespon adaptasi dan degenerasi secara seluler akan dapat berlanjut atau tidak dapat dicegah oleh system kekebalan tubuh. Misalnya pada kondisi infark yaitu nekrosis oleh sumbatan pembuluh darah jaringan akibat anoksia atau iskemia sekunder. Kematian sel secara umum dapat diklasifikasikan atas tiga jenis yaitu, pertama nekrobiosis adalah kematian sel yang fisiologis normal pada jaringan tertentu, contohnya seperti pada kematian periodik dari eritrosit, kedua adalah nekrosis dimana kematian sel patologis dari jaringan tubuh tertentu pada hewan yang masih hidup. Nekrosis sendiri memiliki proses degenerasi yang sudah melanjut sedemikian rupa sehingga melampaui kemampuan reversibilitas suatu sel. Ketiga adalah autolisis dimana kematian sel dari seluruh jaringan tubuh setelah hewan mati, penuaan di seluruh jaringan setelah hewan mati oleh enzim pembusuk, bersifat fisiologis. Selain itu ada juga apoptosis dimana apoptosis ini merupakan salah satu proses nekrosis melalui mekanisme genetik yang proses terjadinya dikendalikan oleh sel nya sendiri (Solfaine, 2019)

### **2.5.3 Degenerasi**

Degenerasi yaitu merupakan salah satu dari awal terjadinya kerusakan diakibatkan oleh toksin dan kerusakan non-fatal yang memiliki sifat *reversible* dan sel dapat normal kembali jika kausnya dapat dihilangkan, pada saat terjadi degenerasi atau gangguan metabolisme sel yang menyebabkan perubahan pada lingkungan di sekitar sel, perubahan struktur dan fungsi sel serta hambatan suplai nutrisi sel. Respon seluler terhadap stimulus atau etiologi tergantung jenis, durasi dan tingkat keparahannya, contoh toksis berdosisi rendah atau sumbatan pembuluh darah iskemia dengan durasi waktu singkat maka menimbulkan jajas sel yang dapat kembali (*reversible*), sedangkan toksik berdosisi tinggi iskemia dalam waktu yang lama akan menyebabkan jajas sel yang tidak dapat kembali (*irreversible*) atau kematian sel nekrosis, pada

saat terjadi degenerasi atau gangguan metabolisme sel yang menyebabkan perubahan lingkungan disekitar sel, perubahan struktur dan fungsi sel dan hambatan suplai nutrisi sel (Solfaine, 2019).

#### **2.5.4 Hemoragi**

Hemoragi kondisi dimana diperlihatkan jika adanya keluar darah dari pembuluh darah, darah yang keluar dari pembuluh darah dapat secara rexis yaitu jika terjadi robek pada bagian pembuluh darah sehingga darah keluar dan secara diapedesis jika keluarnya darah dengan melalui dinding pembuluh darah. Penyebab terjadinya pendarahan darah yaitu meliputi luka mekanis seperti laserasi, insisi, kontusi dan mekanis lain, juga bisa kondisi fisiologis (Solfaine, 2019).

#### **2.6 Ekstraksi**

Ekstraksi adalah kegiatan untuk menghilangkan suatu zat kimia terlarut terpisahkan dari yang tidak larut menggunakan pelarut cair. Bahan yang digunakan untuk ekstraksi mengandung beberapa unsur aktif yang tidak dapat larut seperti karbohidrat, protein, dan lain-lain (Erwati, 2012). Proses ini berawal dari perpindahan sejumlah besar zat dari komponen di bahan alami pelarut yang digunakan. Zat aktif yang di kandung dapat ditembus ke dalam dindng sel yang dibawakan oleh pelarut alami yang masuk ke rongga dalam sel tumbuhan. Bahan yang sudah terlarut di luar sel akan bercampur ke dalam pelarut. Proses ini menyebabkan keseimbangan antara kosentrasi zat di dalam sel dan kosentrasi zat yang aktif diluar sel terjadi secara terus menerus (Marjoni, 2016). Metode ekstraksi yang digunakan dengan metode yang berbeda dalam bentuk sampel ringan atau tidak basah tergantung dalam tujuan dari jenis ekstraksi. Sampel zat yang dapat menembus zat tercepat biasanya menggunakan sampel segar, sehingga penggunaan sampel segar ini dapat mengurangi bentuk polimer resin atau benda-benda lainnya yang dibentuk

selama proses pengeringan. Keuntungan dalam menggunakan sampel ringan adalah kadar air yang tidak cukup sehingga dapat mengurangi potensi kerusakan senyawa akibat aktivitas anti-mikroba (Marjoni, 2016).

### **2.6.1 Maserasi**

Metode maserasi adalah metode untuk proses ekstraksi yang sederhana. Secara umum proses ini meletakkan tanaman yang sudah menjadi bubuk ke dalam wadah tertutup dan ditambahkan pelarut selama seminggu serta diaduk sesekali, wadah yang terisi ditutup untuk mencegah uap yang terjadi dari pelarut selama waktu ekstraksi. Proses pencampuran gas atau zat cair pelarut akan melarutkan komponen di dalam sel, sehingga pelarut yang berdifusi keluar tanpa gerak dan lambat. Proses maserasi dipengaruhi oleh factor-faktor yang mempengaruhi proses pelarut memasuki bubuk, tingkat kelarutan senyawa dengan pelarut, dan kecepatan pelarut membuat senyawa tidak larut (Renasari, 2010).