

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Kastuba dan Tanaman Patikan kebo

1. Sistematika tanaman

Kedudukan tanaman kastuba mempunyai sistematika sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Malpighiales
Famili : Euphorbiaceae
Genus : Euphorbia L.
Spesies : *Euphorbia pulcherrima* Willd (Haryanto 2012).

Kedudukan tanaman patikan kebo mempunyai sistematika sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnolipsida
Sub Kelas : Rosidae
Ordo : Euphorbiales
Famili : Euphorbiaceae
Genus : Euphorbia
Spesies : *Euphorbia hirta* L (Dalimartha 2008).

2. Nama daerah dan nama asing

Tanaman kastuba di Indonesia dikenal dengan nama pohon merah, puring bengala (Sumatra), denok (Jakarta), kastuba, Ki geulis (Sunda), godong racun, wit racun, racunan (Jawa), racun, kedapa (Bali) (Haryanto 2012).

Tanaman patikan kebo dikenal juga dengan nama kak sekak, daun biji kacang (Melayu), gelang susu, gendong anak (Jakarta), isu ma bi (Ternate), patikan kebo, kukon-kukon (Jawa), nanangkaan (Sunda), sosenanga (Maluku), isu gibi (Tidore), kak-sekakan (Madura) (Mihardja *et al.* 2001).

3. Sinonim

Tanaman kastuba (*Euphorbia pulcherrima* Willd) memiliki nama lain atau sinonim *Poinsettia pulcherrima* R (Depkes 1989). Tanaman patikan kebo (*Euphorbia hirta* L) memiliki nama lain atau sinonim *E. piluifera* var. *Hirta* (L) Thell. dan *E. capitata* Wall. (Mihardja *et al.* 2002).

4. Morfologi tumbuhan

Bunga kastuba merupakan tanaman semak yang mempunyai tinggi sekitar 1- 4 m dengan diameter batang 1- 5 m. Batangnya berdiri tegak dan mulus tanpa bulu atau rambut. Daunnya berbentuk elips hingga oblong elips (elips memanjang), sedangkan bagian atasnya cenderung lanset (lonjong). Panjang daun sekitar 10 – 18 cm. Bagian bawah daun seluruhnya berwarna hijau, bertangkai panjang, agak berambut bagian bawahnya. Bagian atas daun ketika waktunya berbunga secara serempak akan berubah menjadi warna merah. Daun tumbuh secara berselang-seling, ujung lancip atau meruncing dan tepi daun rata. Bunganya memiliki bunga majemuk berbentuk cawan merah. Bunganya berlobus segitiga dan gundul. Panjang tangkai bunga sekitar 3- 4 mm. Buahnya berbentuk kapsul triangular-globose (segitiga-membulat). Panjangnya sekitar 1,5 – 2 cm dengan diameter 1,5 cm. Licin tanpa rambut. Biji Kastuba berbentuk ovoid (bulat telur), berwarna abu-abu atau keabuan. Diamaternya 8 – 9 mm (Haryanto 2012).



Gambar 1. Daun kastuba (Sumber: Rahman 2013).



Gambar 2. Patikan kebo (Sumber: Rahman 2013).

Herba patikan kebo merupakan tanaman yang memiliki tera tegak atau memanjat, tinggi 6 cm sampai 60 cm, batang berambut, percabangan selalu keluar dari dekat batang dan tumbuh lurus ke atas, jarang yang tumbuh mendatar dengan permukaan tanah, berwarna merah atau keunguan. Daun letaknya berlawanan, berbentuk jorong meruncing sampai tumpul, panjang helai daun 5 mm sampai 50 cm, lebar 5 mm sampai 25 mm, tepi bergerigi, seringkali terdapat noda yang berwarna ungu, berambut jarang, panjang tangkai daun 2 mm dan 4 mm, daun penumpu berbentuk paku. Perbungaan berbentuk bola dengan garis tengah lebih kurang 1 cm, keluar dari ketiak daun bergagang pendek 4 mm sampai 15 mm, berwarna dadu pucat atau merah kecoklatan. Bunga mempunyai susunan yang istimewa yaitu satu bunga betina dikelilingi oleh lima bunga bercabang seling, masing-masing terdiri dari empat bunga jantan. Biji sangat kecil dan berambut (Hamdiyati *et al.* 2008).

5. Kandungan senyawa

Tanaman kastuba yang merupakan salah satu tanaman hias mengandung banyak zat antara lain, alkaloid, flavonoid, tanin, saponin dan antosianin (Henry 1988). Patikan kebo mengandung senyawa yang meliputi tanin, flavonoid, alkaloid dan saponin (Hamdiyati *et al.* 2008).

5.1 Flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa bahan alam yang mengandung dua cincin aromatik benzena yang dihubungkan oleh 3 atom karbon atau suatu fenilbenzopiran ($C_6C_3C_6$). Flavonoid termasuk senyawa metabolit tumbuhan yang sangat melimpah di alam. Fungsi senyawa flavonoid sangatlah penting bagi tanaman pada pertumbuhan dan perkembangannya. Fungsi tersebut

seperti penarik perhatian hewan pada proses penyerbukan dan penyebaran benih, peningkatan pertumbuhan tabung serbuk sari, serta resorpsi nutrisi dan mineral dari proses penuaan daun. Selain itu senyawa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan yang cukup tinggi (Haryanto 2012).

5.2 Alkaloid. Alkaloid merupakan golongan zat tumbuhan sekunder yang terbesar. Pada umumnya alkaloid mencakup senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen, biasanya dalam gabungan, sebagai bagian dari sistem siklik. Alkaloid seringkali beracun bagi manusia dan banyak yang mempunyai kegiatan fisiologi yang menonjol yang digunakan secara luas dalam bidang pengobatan. Alkaloid biasanya tanpa warna, seringkali bersifat optis aktif, kebanyakan berbentuk kristal tetapi hanya sedikit yang berupa cairan (misalnya nikotina pada suhu kamar). Uji sederhana, untuk alkaloid dalam daun atau buah segar adalah rasa pahitnya di lidah (Hamdiyati *et al.* 2008).

5.3 Tanin. Tanin terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh, dalam angiospermae terdapat khusus dalam jaringan kayu. Tanin dapat bereaksi dengan protein membentuk polimer yang tidak larut dalam air. Di dalam tumbuhan letak tanin terpisah dari protein dan enzim sitoplasma, tetapi bila jaringan rusak, maka reaksi penyamakan tidak dapat terjadi. Reaksi ini menyebabkan protein lebih sukar dicerna. Pada kenyataannya, sebagian besar tumbuhan yang banyak mengandung tanin dihindari oleh hewan pemakan tumbuhan karena rasanya yang sepat. Salah satu fungsi utama tanin dalam tumbuhan ialah sebagai penolak hewan pemakan tumbuhan (Haryanto 2012).

5.4 Saponin. Saponin adalah glikosida triterpen atau steroid, bila dihidrolisa dengan asana tau secara enzimatik, saponin akan menghasilkan aglikon yaitu sapogenin (dapat berupa triterpen atau sterol) dan gula. Saponin merupakan senyawa aktif permukaan dan bersifat seperti sabun, dapat dideteksi berdasarkan kemampuan membentuk busa, menghemolisiskan darah dan bersifat racun (Haryanto 2012).

5.5 Antosianin. Antosianin adalah pigmen yang larut dalam air yang menyebabkan warna merah, ungu dan biru serta banyak ditemukan pada buah dan bunga. Antosianin ini merupakan zat yang bersifat polar dan akan larut dengan

baik pada pelarut-pelarut polar. Antosianin termasuk dalam golongan senyawa flavonoid, merupakan kelompok terbesar pigmen alami pada tumbuhan yang larut dalam air yang bertanggung jawab untuk memberikan warna pada bunga, buah dan sayuran. Antosianin dapat juga bermanfaat bagi kesehatan bagi sumber antioksidan (Salisbury 1991). Antosianin merupakan senyawa polar, sehingga dapat diekstraksi dengan pelarut yang bersifat polar seperti air, etanol, dan metanol. Metode ekstraksi antosianin yang sering digunakan adalah menggunakan etanol (Farida 2014).

6. Kegunaan tanaman

Daun kastuba selain sebagai tanaman hias, memiliki khasiat sebagai pencahar (purgativa), anti inflamasi, menghentikan perdarahan, dan melancarkan air susu ibu atau ASI (laktagogum) (Henry 1988). Selain merupakan tanaman liar patikan kebo dapat memiliki khasiat antara lain melancarkan saluran kemih, anti inflamasi, obat batuk, menghentikan perdarahan, anti bakteri, dan melancarkan air susu ibu (Mihardja *et al.* 2001).

B. Simplisia dan Ekstrak

1. Simplisia

1.1 Pengertian simplisia. Simplisia adalah bahan alam yang telah dikeringkan digunakan untuk pengobatan. Kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan simplisia tidak lebih dari 60°C. Simplisia dibedakan menjadi simplisia nabati, simplisia hewani, simplisia pelikan (mineral). Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan, atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tumbuhan atau isi sel yang dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya atau senyawa nabati lainnya yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya. Simplisia hewani adalah simplisia yang dapat berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni, misalnya minyak ikan (*Oleum iecoris asselli*) dan madu (*Mel depuratum*) (Depkes 2008). Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa pelikan atau

mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa kimia murni, contoh serbuk seng dan serbuk tembaga (Kemenkes 2013).

Syarat baku simplisia, kadar air tidak lebih dari 10%, angka lempeng total tidak lebih dari 10, angka kapang khamir tidak lebih dari 10, tidak terdapat mikroba patogen, aflatoksin tidak lebih dari 30 bagian per juta, pada sari jamu diperbolehkan mengandung etanol tidak lebih dari 1% dari v/v (20°C) serta kadar metanol tidak lebih dari 0,1% dari kadar etanol (Depkes 2014).

1.2 Standarisasi mutu simplisia. Standarisasi mutu simplisia dapat dilakukan dengan mempertimbangkan parameter standar mutu diantaranya yaitu suatu bahan kefarmasian (material), seharusnya memiliki kebenaran jenis (identifikasi), kemurnian (bebas dari kontaminasi baik kimia dan biologis), serta aturan penstabilan (wadah, penyimpanan dan transportasi). Simplisia sebagai bahan dan produk konsumsi manusia sebagai obat tetap diupayakan memiliki tiga paradigma produk kefarmasian antara lain bermutu, aman dan bermanfaat. Simplisia dengan kandungan kimia yang bertanggung jawab terhadap respons biologis untuk mempunyai spesifikasi kimia, yaitu informasi komposisi (jenis dan kadar) senyawa kandungan. Secara umum standarisasi mutu simplisia dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya bahan baku simplisia, proses pembuatan, dan proses penyimpanan simplisia (Anonim 2000).

2. Ekstrak dan Metode Ekstraksi

2.1 Pengertian ekstrak. Ekstrak adalah sediaan kering, kental, atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok di luar pengaruh cahaya matahari langsung (Kemenkes 2013).

Faktor yang mempengaruhi mutu ekstrak terdiri dari faktor biologi di antaranya adalah identitas (spesies), lokasi tumbuhan asal, periode pemanenan hasil tumbuhan, penyimpanan bahan tumbuhan, usia tumbuhan dan bagian yang digunakan, untuk simplisia dari tumbuhan hasil budidaya juga dipengaruhi oleh proses GAP (*Good Agricultural Practice*), untuk simplisia tumbuhan liar dipengaruhi oleh proses pengeringan yang umumnya dilakukan di lapangan, serta faktor kimia meliputi jenis senyawa aktif dalam bahan, komposisi kualitatif senyawa aktif, komposisi kuantitatif senyawa aktif, kadar total rata-rata senyawa

aktif, metode ekstraksi, perbandingan ukuran alat ekstraksi (diameter dan tinggi alat), ukuran kekerasan dan kekeringan bahan, pelarut yang digunakan dalam ekstraksi, kandungan logam berat dan kandungan pestisida (Depkes 2000).

2.2 Pengertian ekstraksi. Menurut DepKes RI (2008), ekstraksi adalah proses penarikan kandungan kimia yang dapat larut dari suatu serbuk simplisia, sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut. Beberapa metode yang banyak digunakan untuk ekstraksi bahan alam antara lain:

2.1.1 Maserasi. Maserasi adalah proses ekstraksi simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada suhu ruangan. Prosedurnya dilakukan dengan merendam simplisia dalam pelarut yang sesuai dalam wadah tertutup. Pengadukan dilakukan dapat meningkatkan kecepatan ekstraksi. Kelemahan dari maserasi adalah prosesnya membutuhkan waktu yang cukup lama. Ekstraksi secara menyeluruh juga dapat menghabiskan sejumlah besar volume pelarut yang dapat berpotensi hilangnya metabolit. Beberapa senyawa juga tidak terekstraksi secara efisien jika kurang terlarut pada suhu kamar (27°C). Ekstraksi secara maserasi dilakukan pada suhu kamar (27°C), sehingga tidak menyebabkan degradasi metabolit yang tidak tahan panas (Depkes 2008).

2.1.2 Perkolasi. Perkolasi merupakan proses mengekstraksi senyawa terlarut dari jaringan selular simplisia dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada suhu ruangan. Perkolasi cukup sesuai, baik untuk ekstraksi pendahuluan maupun dalam jumlah besar.

2.1.3 Sokhlet. Metode ekstraksi sokhlet adalah metode ekstraksi dengan prinsip pemanasan dan perendaman sampel. Hal itu menyebabkan terjadinya pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di dalam dan di luar sel. Dengan demikian, metabolit sekunder yang ada di dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut organik. Larutan itu kemudian menguap ke atas dan melewati pendingin udara yang akan mengembunkan uap tersebut menjadi tetesan yang akan terkumpul kembali. Bila larutan melewati batas lubang pipa samping sokhlet maka akan terjadi sirkulasi. Sirkulasi yang berulang itulah yang menghasilkan ekstrak yang baik.

2.1.4 Refluks. Ekstraksi dengan cara ini pada dasarnya adalah ekstraksi berkesinambungan. Bahan yang akan diekstraksi direndam dengan cairan penyari dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan alat pendingin tegak, lalu dipanaskan sampai mendidih. Cairan penyari akan menguap, uap tersebut akan diembunkan dengan pendingin tegak dan akan kembali menyari zat aktif dalam simplisia tersebut. Ekstraksi ini biasanya dilakukan 3 kali dan setiap kali diekstraksi selama 4 jam.

2.1.5 Digesti. Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada suhu yang lebih tinggi dari suhu ruangan, yaitu secara umum dilakukan pada suhu 40-50°C.

2.1.6 Infusa. Infusa adalah ekstraksi dengan pelarut air pada suhu penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih), suhu terukur (96-98°C) selama waktu tertentu (15-20 menit).

2.1.7 Dekok. Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama dan suhu sampai titik didih air, yaitu pada suhu 90-100°C sekama 30 menit (Depkes 2008).

2.1.8 Destilasi uap. Destilasi uap adalah ekstraksi senyawa minyak atsiri dari bahan segar atau simplisia dengan uap air berdasarkan peristiwa tekanan parsial. Minyak atsiri akan terikat oleh fase uap air dari ketel secara kontinyu dan diakhiri dengan kondensasi fase uap campuran (senyawa kandungan menguap akan ikut terdestilasi) menjadi destilat air bersama kandungan yang memisah dengan sempurna atau sebagian (Depkes 2000).

2.3 Pelarut. Pelarut digunakan sebagai cairan penyari yang aman digunakan adalah air, etanol, etanol-air atau eter. Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan banyak faktor. Cairan penyari yang baik harus memenuhi kriteria diantaranya harus selektif, mudah bekerja dan proses dengan cairan tersebut, ekonomis, ramah lingkungan, aman (Depkes 2000).

Etanol dipertimbangkan sebagai penyari karena lebih selektif, mikroba sulit tumbuh dalam etanol 20% ke atas, tidak beracun, netral, absorpsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Keuntungan penggunaan etanol sebagai pelarut adalah mempunyai titik didih yang rendah sehingga lebih mudah

menguap, oleh karena itu, jumlah etanol yang tertinggal di dalam ekstrak sangat sedikit. Etanol dapat melarutkan alkaloid basa, minyak menguap, glikosida, kurkumin, kumarin, antrakuinon, flavonoid, steroid, damar, dan klorofil, dengan demikian zat pengganggu yang terlarut hanya sedikit (Depkes 2000).

Etanol tidak menyebabkan pembengkakan membran sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut. Keuntungan lain dari etanol mampu mengendapkan albumin dan menghambat kerja enzim. Etanol (95%) sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal, dimana bahan pengganggu hanya skala kecil yang turun ke dalam cairan pengekstraksi (Depkes 2000).

C. Efek Kombinasi

1. Pengertian dan Macam Efek Kombinasi

Kombinasi obat adalah campuran dua atau lebih obat dalam satu formulasi, penggunaan obat dalam formulasi yang berbeda dan diminum bersama-sama, atau penggunaan dua obat yang diminum dalam waktu yang berbeda tetapi kemudian berada bersama-sama dalam darah. Kombinasi obat dapat menimbulkan interaksi, sehingga kemungkinan terjadi peningkatan atau penurunan efek obat (Siswandono & Soekardjo 2000).

Interaksi farmakodinamik adalah hal-hal yang menimbulkan efek-efek obat yang aditif, sinergis (potensial), atau antagonis. Jika dua obat yang mempunyai kerja yang serupa atau tidak serupa diberikan, maka efek kombinasi dari kedua obat itu dapat menjadi aditif (efek dua kali lipat), sinergis (lebih besar dari dua kali lipat), atau antagonis (efek salah satu atau kedua obat itu menurun) (Kee *at al.* 1996).

1.1 Efek aditif. Jika dua obat dengan kerja yang serupa diberikan, interaksi obat ini disebut sebagai efek aditif. Ini adalah jumlah dari efek kedua obat dan dapat menjadi diinginkan. Contohnya, efek obat aditif yang diinginkan terjadi jika diuretik dan penghambat reseptor beta diberikan untuk hipertensi. Sebuah contoh dari efek aditif yang tidak diinginkan adalah dua vasodilator, hidralazin (Apresolin) yang diberikan untuk hipertensi dan nitrogliceril yang

diresepkan untuk angina. Akibat dari obat-obat ini dapat berupa respon hipotensi yang berat (Kee *at al.* 1996).

1.2 Efek sinergis. Jika dua obat atau lebih diberikan bersama-sama, obat yang satu dapat memperkuat atau mempunyai efek sinergis terhadap obat yang lain, berarti kadang-kadang efeknya lebih besar daripada efek gabungan dari kedua obat dari golongan obat yang sama. Salah satu contoh dari efek obat yang tidak diinginkan adalah jika obat, alkohol dan obat hipnotik-sedatif, seperti klordiazepoksid (Librium) atau diazepam (Valium) dikombinasi, akan meningkatkan penekanan susunan saraf pusat (Kee *at al.* 1996).

1.3 Efek antagonis. Jika dua obat dikombinasi dan obat tersebut mempunyai kerja yang berlawanan, atau efek antagonis, maka efek obat-obat itu akan saling meniadakan. Kerja dari kedua obat itu akan hilang. Sebuah contoh dari efek antagonis adalah bila perangsang adrenergik beta, isoproterenol (Isuprel), dan penghambat reseptor beta, propranolol (Inderal) diberikan bersama-sama, kerja dari masing-masing obat saling meniadakan. Tidak satupun dari obat itu menimbulkan efek terapeutik (Kee *et al.* 1996).

D. Laktagogum

1. Pengertian laktagogum

Keunggulan pemberian ASI eksklusif antara lain meningkatkan gizi bayi, menurunkan berat badan ibu setelah melahirkan dan sebagai alat kontrasepsi alamiah. Asupan makanan ibu menyusui ikut menentukan kualitas ASI-nya. Saat ini banyak sumber makanan berkualitas yang dipercaya baik secara turun-temurun maupun yang sudah terbukti uji keilmiahannya dalam meningkatkan kualitas dan kuantitas ASI (Irawati 2007).

Laktagogum merupakan obat yang dapat meningkatkan atau memperlancar pengeluaran produksi ASI. Sampai saat ini masyarakat masih menaruh kepercayaan besar pada laktagogum dari bahan tradisional alamiah dibandingkan hasil produksi pabrik yang modern ataupun sintetik karena telah dibuktikan berdasarkan pengalaman secara turun-temurun (Siswojo *et al.* 1992).

2. Mekanisme laktagogum

Mekanisme daya laktagogum suatu senyawa dapat terjadi antara lain dengan cara : merangsang secara langsung aktivitas protoplasma sel-sel sekretoris kelenjar susu, merangsang ujung saraf sekretoris di dalam kelenjar susu sehingga sekresi susu meningkat, atau merangsang hormon prolaktin yang bekerja pada sel-sel epitelium alveolar. Prolaktin atau leutropin atau LTH merupakan hormon laktagonik dan proliferasif terhadap kelenjar mammae (Kelley dan Junqueira 1997).

Hormon prolaktin dan oksitosin berperan dalam peningkatan produksi air susu. Prolaktin berperan dalam sintesis air susu, sedangkan aktivitas oksitosin pada kelenjar *mammae* menimbulkan kontraksi sel-sel mioepitel, sehingga air susu akan terdorong menuju saluran susu (Kharisma *et al.* 2011).

3. Moloco[®]

Moloco[®] adalah produk dari salah satu perusahaan farmasi yang mengandung vitamin B₁₂ 20 mcg dan plasenta ekstrak 15 mcg. Obat ini bukanlah hormonal murni karena diekstraksi dari plasenta.

Obat ini bekerja dengan merangsang aktivitas kelenjar yang memproduksi ASI sehingga produksi ASI dapat meningkat. Untuk penggunaan jangka panjang, obat ini tidak memberikan dampak negatif bagi ibu maupun bayi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa produksi ASI akan berkurang begitu obat ini berhenti diminum. Obat ini relatif tidak mengganggu stabilitas hormon dalam tubuh (Forinash *et al.* 2012)

4. Metode uji efek laktagogum

Metode yang digunakan dalam penelitian adalah *test wighting method*, yaitu menghitung jumlah air susu yang diperoleh dari selisih berat badan bayi sebelum dan sesudah menyusui induknya.

E. Kelenjar *mammae*

1. Anatomi dan fisiologi kelenjar *mammae*

Kelenjar *mammae* atau payudara merupakan derivatif sel epitel dan lapisan ektoderm. Jaringan payudara ini sangat sensitif terhadap hormon. Efek hormonal pada payudara paling jelas terlihat selama perkembangan embrionik dan setelah pubertas. Setiap kelenjar *mammae* terdiri atas massa jaringan yang berlobul.

Jaringan kelenjar melekat di dalam jaringan adiposa dan dipisahkan oleh jaringan fibrosa (Pearce 2008).

Lobus anterior hipofisis adalah kelenjar yang menghasilkan bermacam-macam hormon yang bertugas meregulasi sekresi hormon-hormon kelenjar lain. Kelenjar-kelenjar berikut ini bekerja di bawah pengaruh hipofisis: gonad, adrenal, tiroid dan *mammae*. Sedemikian luasnya peran hipofisis membuat kelenjar ini mendapat julukan “*master of gland*”. Meskipun demikian, hipofisis anterior tetap di bawah kontrol hipotalamus yang diperankan oleh *parvocellular neurosecretory cells* di zona paraventrikuler (Pearce 2008).

1.1 Struktur kelenjar *mammae*. Kelenjar *mammae* merupakan kelenjar kulit khusus, yang terletak di bawah kulit. Prolaktin, estrogen, progesteron, hidrokortison dan insulin meningkatkan komponen-komponen penyusun kelenjar *mammae*.

1.1.1 Anatomi. Struktur dasar kelenjar *mammae* atau payudara hampir sama pada semua mamalia walaupun terdapat variasi yang luas dalam hal jumlah, ukuran, lokasi dan bentuk kelenjar *mammae*. Struktur anatomi payudara secara garis besar tersusun dari jaringan lemak, lobus dan lobulus (setiap kelenjar terdiri dari 15-25 lobus) yang memproduksi cairan susu, serta duktus laktiferus yang berhubungan dengan glandula lobus dan lobulus yang berfungsi mengalirkan cairan susu, di samping itu juga terdapat jaringan penghubung, pembuluh darah dan limphe node. Lobulus dan duktus payudara sangat responsif terhadap estrogen karena sel epitel lobulus dan duktus mengekspresikan reseptor estrogen (ER) yang menstimulasi pertumbuhan, diferensiasi, perkembangan kelenjar payudara, dan *mammogenesis* (Pearce 2008).

Sebuah saluran langsung melalui puting merupakan perjalanan aliran susu yang telah diproduksi dan disimpan di kelenjar *mammae*. Walaupun bersatu, namun setiap kelenjar adalah unit-unit yang terpisah. Jumlah kelenjar *mammae* dan posisinya pada tubuh spesifik. Sebagai contoh, manusia memiliki jumlah dan letak kelenjar *mammae* yang khas (Pearce 2008).

1.1.2 Morfologi. Kelenjar *mammae* dapat dibagi menjadi jaringan yang mendukung dan jaringan yang terlibat dalam sintesa dan transportasi susu.

Struktur jaringan yang menunjang adalah kulit, ligamen dan jaringan konektif. Faktor yang utama berasal dari *ligamentum suspensory lateral* yang tidak elastis dan *ligamentum suspensory median* yang elastis. Jaringan konektif terbagi dalam sintesa susu dan sistem transportnya ke beberapa bagian. Bagian yang paling besar disebut lobus (Pearce 2008).

Lobus ini terbagi pula atas beberapa lobulus yang lebih kecil. Suplai darah yang cukup kepada kelenjar *mammae* sangat diperlukan untuk produksi susu. Nutrisi yang dimanfaatkan dalam sintesa susu, berasal dari darah. Kira-kira 400 volume darah harus mengalir ke dalam kelenjar *mammae* untuk mensintesa 1 volume susu. Arteri-arteri yang mempenetrasi cabang-cabang kelenjar *mammae* dan mengikuti jaringan konektif inilah yang membentuk lobus dan lobules (Pearce 2008).

Alveoli dikelilingi oleh kapiler- kapiler arteri yang mentransfer nutrisi yang digunakan dalam sintesa susu. Jaringan sel-sel mioepitel meliputi seluruh permukaan alveoli dan pembuluh-pembuluh kecil yang mengalir lobulus. Sel-sel tersebut lembut, berfungsi seperti otot tetapi berasal dari ektodermal bukan mesodermal. Sel-sel tersebut berasal dari sel-sel epitelial. Sel-sel mioepitel adalah jaringan kontraktif yang memegang peran penting dalam pengeluaran susu (Pearce 2008).

1.1.3 Histologi kelenjar ambing. Struktur kelenjar ambing tersusun dari jaringan parenkim dan stroma, merupakan jaringan sekretori berbentuk kelenjar *tubulo-alveolar* yang mensekresikan susu ke dalam lumen alveolus. Lumen alveolus dibatasi oleh selapis sel epitel kuboid. Lapisan sel epitel ini dikelilingi oleh sel-sel mioepitel yang bersifat kontraktif sebagai responnya terhadap hormon *oxytocin* dan selanjutnya dikelilingi oleh stroma berupa jaringan ikat *membrana basalis*. Pembuluh darah dan kapiler terdapat pada jaringan ikat di antara alveolus ini. Beberapa alveolus bersatu membentuk suatu struktur lobulus dan beberapa lobulus bergabung dalam suatu lobus yang lebih besar. Penyaluran susu dari alveolus sampai ke glandula sisterna melalui suatu sistem duktus yang disebut *ductus lactiferus* (Muntiha 2001).

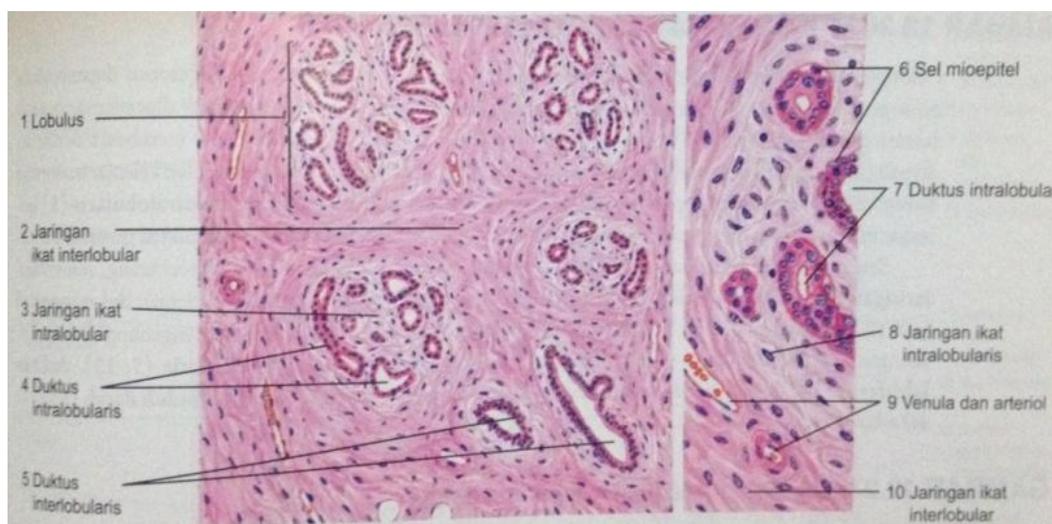
Sel yang melapisi alveolus bervariasi penampilannya, tergantung aktivitas fungsionalnya. Pada keadaan kelenjar tidak laktasi, sel berbentuk kuboid. Bila

aktif menghasilkan sekret (susu), selnya berbentuk silindris. Jika susu dicurahkan ke dalam lumen, meregang, sel-sel kembali berbentuk kuboid dengan ukuran yang jauh lebih besar dan sel-sel penuh berisi sekret. Sel-sel sekretoris alveolus kaya akan ribosom, kompleks golgi dan droplet lemak serta banyak memiliki vakuola sekretoris. *Glandula mammae* merupakan derivatif sel epitel (Pearce 2008).

1.1.4 Susunan kelenjar *mammae*. Setiap *glandula mammae* memiliki satu puting dengan dua saluran yang menerima aliran dari daerah sekretoris yang terpisah pada masing-masing *glandula*. *Glandula mammae* dapat dibagi menjadi: Jaringan-jaringan penunjang dan jaringan-jaringan yang terlibat dalam sintesis dan pengangkutan air susu. Struktur-struktur penunjang adalah: kulit, ligamenta dan jaringan ikat. Penunjang utama berasal dari : *ligamentum suspensorius lateralis*. Berada pada luar ambing tepat di bawah kulit juga mengirimkan lamella ke dalam ambing, lamella-lamella ini melanjutkan diri dengan kerangka interstitial ambing sehingga penunjang menjadi bertambah. *Ligamentum suspensorius medialis* membentang longitudinal diantara dua bagian ambing dan menyatu pada abdomen karena elastisnya, ligamentum ini teregang ketika ambing terisi dengan air susu. Peranan kulit dalam menunjang *glandula mammae* kecil artinya jika dibandingkan dengan *ligamentum suspensorius lateralis* dan *ligamentum suspensorius medialis*. Jaringan ikat membagi sistem sintesis dan transport air susu menjadi beberapa bagian-bagian yang lebih besar adalah lobi (lobus). Lobi dibagi lagi menjadi bagian yang lebih kecil yang disebut lobuli (lobulus). Tiap lobulus memiliki satu ductus. Lobus berisi 150-225 alveoli. Alveoli merupakan struktur serupa kantong kecil yang berbentuk sferik atau bulat alveoli mempunyai suatu lumen dan dibatasi dengan sel-sel epitel. Sel-sel epitel ini merupakan unit sekresi air susu di dalam *glandula mammae*. Lebih dari setengah dari semua air susu yang tersimpan di dalam *glandula mammae* akan disimpan di dalam lumen alveoli. Sisanya akan disimpan di dalam duktus yang berasal dari lobuli dan lobi (Walker 2011).

1.2 Laktogenesis. Kelenjar susu secara normal digolongkan sebagai suatu kelenjar pelengkap sistem reproduksi, karena hubungannya yang erat dengan hormon dan fungsi reproduksi. Sekresi kelenjar susu menjamin imunitas pasif dan

menyediakan makanan untuk anak yang baru lahir. Selama masa kebuntingan terjadi proliferasi saluran *mammae* dan alveoli dibawah pengaruh hormon progesteron dan estrogen dari ovarium dan plasenta. Pada bulan kelima pertumbuhan jaringan sekretoris hampir sempurna. Selama pertengahan terakhir masa kebuntingan terjadi hipertropi seluler dan sekresi yang terbatas. Pertumbuhan kelenjar susu dan laktasi terutama berada di bawah pengaruh hormon, syaraf-syaraf vasomotorik di dalam puting susu dan di dalam kulit ambing memegang peranan tidak langsung pada sekresi air susu. Dengan jalan menstimulir kelenjar hipofisa maka akan dilepaskan hormon prolaktin. Hormon prolaktin ini penting untuk memulai dan mempertahankan laktasi dan melepaskan oksitosin yang perlu untuk penurunan air susu. Syaraf vasomotor mungkin memainkan peranan tak langsung pada sekresi susu dengan mengatur suplai darah ke kelenjar susu. Estrogen dan progesteron yang dihasilkan oleh ovarium dan plasenta bekerja sama untuk pengembangan kelenjar susu. Progesteron menyebabkan pertumbuhan lebih lanjut sistem saluran dan perkembangan alveolar. Laktasi terjadi pada waktu kelahiran bersamaan dengan penurunan kadar progesteron dan estrogen dalam darah dan meningkatkan kadar prolaktin atau hormon laktogenik dari kelenjar hipofisa. Prolaktin perlu untuk memulai sekresi air susu dan mempertahankan laktasi. Peningkatan kadar prolaktin didukung oleh stimulasi *mammae* melalui penghisapan dan penyingkiran kolestrum dan air susu dari alveoli kelenjar susu (Walker 2011).



Gambar 3. Histologi *mammae* (Sumber: Eroschenko 2008).

2. Fungsi kelenjar *mammae*

Gambar merupakan kelenjar *mammae* yang tidak aktif menggunakan pulasan hematoxililn dan eosin. Pada sisi kiri dengan pembesaran sedang dan sisi kanan dengan pembesaran kuat. Kelenjar *mammae* tersebut diatur oleh sistem endokrin dan berfungsi untuk merespon perubahan hormon yang berhubungan dengan proses kelahiran. Laktasi merupakan karakteristik yang spesifik bagi mamalia. Susu adalah produk yang dihasilkan oleh *glandula mammae* dan merupakan nutrisi bagi anaknya untuk mendapatkan imunitas pasif. Susu mempunyai susunan kimia yang kompleks. Konstituen utamanya adalah air yaitu sebesar 46 – 90 %. Komposisi susu juga bervariasi tergantung spesies. Komponen utama lainnya adalah protein, lemak dan laktosa. Susu juga merupakan sumber berbagai mineral seperti Ca, Mg dan P serta berbagai vitamin. Air susu yang pertama keluar setelah proses kelahiran mengandung *maternal immunoglobulin* atau antibodi yang dapat bertindak sebagai imunitas terhadap penyakit, disebut kolostrum (Irawati 2007).

Protein dan lemak merupakan komposisi penting pada susu. Protein dalam susu disebut kasein. Kasein ini hadir dalam berbagai bentuk pada spesies yang berbeda. Molekul kasein beragregasi membentuk ikatan disebut *micelles*, dan distabilkan oleh komponen lain yaitu Ca, fosfat, citrat dan lain-lain. Kasein terdiri dari berbagai asam amino. Kasein mengandung asam amino yang dibutuhkan oleh manusia, oleh karena itu susu merupakan nutrisi yang tinggi kualitas proteinnya. Sementara lemak hadir sebagai globul-globul kecil dekat dengan membran yang berasal dari sel-sel yang mengeluarkannya yaitu membrane globul lemak susu (Walker 2011).

F. Histopatologi

Histopatologi merupakan cabang biologi yang mempelajari kondisi dan fungsi jaringan dalam hubungannya dengan penyakit. Teknik pemeriksaan histopatologi berguna untuk mendeteksi adanya komponen patogen yang bersifat infeksiif melalui pengamatan secara mikroskop anatomi. Histopatologi sangat penting

dalam kaitan dengan diagnosis penyakit karena salah satu pertimbangan dalam penegakan diagnosis adalah melalui hasil pengamatan terhadap jaringan yang diduga terganggu. Oleh karena itu, dengan proses diagnosis yang benar akan dapat ditentukan jenis penyakitnya sehingga dapat dipilih tindakan preventif dan kuratif (Muntiha 2001).

Pemeriksaan histopatologi dilakukan melalui pemeriksaan terhadap perubahan-perubahan abnormal pada tingkat jaringan. Histopatologi dapat dilakukan dengan mengambil sampel jaringan (misalnya seperti dalam penentuan kanker payudara) atau dengan mengamati jaringan setelah kematian terjadi. Pemeriksaan histopatologi bertujuan untuk memeriksa penyakit berdasarkan pada reaksi perubahan jaringan. Pemeriksaan ini hendaknya disertai dengan pengetahuan tentang gambaran histologi normal jaringan sehingga dapat dilakukan perbandingan antara kondisi jaringan normal terhadap jaringan sampel (abnormal). Dengan membandingkan kondisi jaringan tersebut maka dapat diketahui apakah suatu penyakit yang diduga benar-benar menyerang atau tidak.

Teknik histopatologi merupakan suatu cara yang dilakukan untuk melihat perubahan metabolisme dari perubahan jaringan yang terjadi. Aplikasinya diawali dengan pembuatan preparat dengan menipiskan sel jaringan dari organ-organ tubuh. Untuk itu jaringan halus dapat ditanam pada parafin dengan pembekuan, selanjutnya jaringan dipotong. Prasyarat untuk mendapatkan histopatologi dan histokimia yang tepat dapat diperoleh dengan mengamati preparat dibawah mikroskop elektron. Preparat dari histopat mempunyai tanda spesifik yang terlihat dari jaringan sel dan struktur jaringan akibat serangan patogenisitas.

Adapun tahapan teknik histopatologi adalah sebagai berikut : Fiksasi bertujuan agar jaringan diusahakan mati secepatnya sehingga tidak terjadi perubahan pasca mati (*autolysis post mortem*) sehingga struktur jaringan sampel dapat dipertahankan seperti saat sampel masih hidup. Preparasi organ atau jaringan target dari sampel yaitu seluruh organ target dalam pemeriksaan dimasukkan dalam *embedding cassette*. Dehidrasi merupakan proses menarik air dari jaringan dengan menggunakan bahan kimia tertentu. *Clearing* ini bertujuan untuk menghilangkan bahan kimia dehidrasi sehingga contoh sampel menjadi

transparan. Infiltrasi adalah teknis histologi ini untuk menyusupkan paraffin ke dalam jaringan sampel untuk menggantikan xylol yang telah hilang, sehingga sampel tidak rusak waktu pemotongan dengan mikrotom. Teknik *embedding* yaitu sampel yang sudah teriris pada bagian yang mengalami perubahan masukkan dalam *cassete embedding* yang sudah berlabel dengan menggunakan pensil. Pemotongan dilakukan dengan menggunakan mikrotom dengan ketebalan irisan 4-6 um. Pewarnaan jaringan dan sediaan preparat ini dipergunakan dengan teknik pewarnaan ganda haematoksilin dengan eosin. Pengamatan hasil untuk diagnosis dengan metode komparasi bawah mikroskop cahaya pada pembesaran 100-1000 kali.

G. Hewan Uji

1. Sistematika hewan uji

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Subfamilia	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> (Sugiyanto 1995).

2. Biologis tikus

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan berat badan 180-200 g (Depkes 1993). Tikus putih mudah dipelihara dan merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk berbagai penelitian (Depkes 2011). Tikus putih memiliki suhu tubuh 37,5°C dan laju respirasi normal 210 tiap menit, serta memiliki kegiatan yang tidak bergantung pada aktivitas manusia di sekelilingnya. Tikus putih adalah hewan yang tenang namun bila diperlakukan dengan kasar dapat menyerang

pemegang. Tikus hanya memiliki kelenjar keringat pada bagian telapak kaki. Bagian tikus yang digunakan untuk mengurangi panas adalah ekor. Mekanisme perlindungan tikus dengan mengeluarkan ludah dan menutupi bulunya dengan ludah tersebut (Puspitasari 2008).



Gambar 4. Tikus / *Rattus norvegicus* (Sumber: Mangoenwidjojo 1998).

3. Cara perlakuan hewan uji dan pemberian bahan uji

Sebaiknya perlu mengetahui cara memegang tikus yang benar serta menggunakan alat pelindung diri berupa baju laboratorium, sarung tangan, dan masker sebelum melakukan uji dan memberi perlakuan terhadap hewan uji.

3.1 Cara perlakuan hewan uji. Tikus merupakan hewan yang pandai dan responnya baik bila dipegang dengan baik pula. Tikus tidak akan menyerang kecuali merasa terancam atau diprovokasi. Penggunaan sarung tangan selain mengurangi resiko alergi, juga menghindari paparan feromon dan senyawa kimia lain yang dapat menyebabkan tikus gugup. Angkat tikus dengan lembut dengan cara menempatkan tangan di sekitar dada bagian atas, tanpa meremas. Tempatkan ibu jari di bawah rahang tikus jika takut digigit, tetapi tidak memberikan tekanan pada tenggorokan. Tikus akan tetap santai jika perut dipijat lembut. Berbicara dengan tenang dan menghindari suara bernada tinggi. Tahan selalu bagian belakangnya (Puspitasari 2008).

3.2 Pemberian bahan uji. Sediaan uji maupun ekstrak daun kastuba dan ekstrak herba patikan kebo diberikan dengan cara per oral menggunakan sonde oral yang ujungnya ditempelkan pada langit-langit mulut atas tikus. Sonde oral kemudian dimasukkan perlahan sampai ke esofagus dan sediaan uji dimasukkan (Depkes 2011).

H. Landasan Teori

Laktagogum (*lactagogue*) merupakan obat yang dapat dilakukan untuk meningkatkan laju sekresi dan produksi ASI (Mortel & Mehta 2013). Menurut BPOM (1993) parameter laktagogum adalah berat badan bayi. Laju pertambahan berat badan bayi tikus yang menyusui dapat dijadikan ukuran mengenai daya laktagogum. Parameter laktagogum yang lainnya adalah ASI yang dihasilkan akan mempengaruhi gambaran histopatologi organ *mammae* yang akan memperlihatkan peningkatan jumlah sel alveoli (Kharisma *et al.* 2011).

Tanaman kastuba yang merupakan salah satu tanaman hias mengandung banyak zat antara lain alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, antosianin, lemak, amilum, dan sulfur (Henry 1988). Patikan kebo mengandung senyawa yang meliputi tanin, flavonoid, saponin dan alkaloid (Hamdiyati *et al.* 2008).

Ekstrak etanol daun kastuba dan patikan kebo dapat digunakan untuk meningkatkan produksi air susu. Amilum berfungsi sebagai sumber energi bagi tubuh. Lemak adalah salah satu sumber cadangan makanan yang dapat memberikan pengaruh dalam hubungannya dengan berat badan. Lemak dapat digunakan saat karbohidrat habis atau tidak ada. Sulfur merupakan salah satu unsur protein, kandungan protein bagi tubuh dapat memberikan peranan dalam asupan yang sangat cukup bagi sel-sel tubuh. Dengan, demikian peningkatan produksi air susu dapat memiliki pengaruh peran dalam peningkatan berat badan erat kaitannya dengan kandungan nutrisi (Zuppa *et al.* 2010).

Daun kastuba dan herba patikan kebo berpotensi sebagai laktagogum yang digunakan secara empiris juga sebagai pengobatan anti inflamasi, menghentikan perdarahan, pencahar (purgativa), melancarkan saluran kemih, obat batuk, anti bakteri. Salah satu kandungan zat yang terkandung dalam kedua simplisia tersebut adalah alkaloid. Alkaloid memiliki ciri khas rasa yang pahit, hal ini dapat memberikan stimulasi peningkatan nafsu makan. Sehingga peningkatan nafsu makan yang terjadi dapat memberikan pengaruh terhadap kenaikan berat badan.

Untuk mengetahui perubahan histopatologi kelenjar *mammae* baik lobus dan lobulus pada kelenjar *mammae* menggunakan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE). Pengamatan jaringan *mammae* dengan pewarnaan HE adalah morfologi

umum jaringan *mammae* meliputi keadaan, adanya pelebaran serta menghitung jumlah alveoli per lapangan pandang (Walker 20011).

Penelitian yang dilakukan Mihardja *et al.* (2001) mendapatkan dosis efektif untuk menghasilkan efek laktagogum pada tikus betina yaitu dosis 81,24 mg/kg BB tikus pada herba patikan kebo dan dosis 200 mg/ kg BB tikus pada daun kastuba, dapat menghasilkan efek meningkatkan produksi air susu pada tikus putih betina. Peneliti akan melakukan penelitian dengan mengkombinasi dari kedua tanaman tersebut, dan mengobservasi kenaikan berat badan anak tikus setelah menyusu serta mengamati dosis yang dapat berpotensi memberikan pengaruh gambaran histopatologi kelenjar *mammae* dari induk tikus.

I. Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas dapat disusun hipotesis bahwa:

Pertama, kombinasi ekstrak etanol daun kastuba dan herba patikan kebo memiliki efek laktagogum berdasarkan parameter berat badan bayi tikus setelah menyusu.

Kedua, kombinasi ekstrak etanol daun kastuba dan herba patikan kebo sebagai laktagogum berpengaruh terhadap kelenjar *mammae* berdasarkan pengamatan histopatologi.