

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L.)

Daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L.) merupakan spesies tanaman tropis dari suku Myrtaceae yang berasal dari Australia dan terdistribusi secara luas ke beberapa negara lain seperti Brazil, India, Cuba, serta Asia bagian Selatan termasuk Indonesia. *Melaleuca leucadendron* L. di Indonesia banyak ditanam untuk memproduksi minyak essensial yang diperoleh dari daunnya (Meisarani & Ramadhania, 2018).

2.1.2 Klasifikasi kayu putih

Klasifikasi ilmiah dari kayu putih menurut Tuhu (2008) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Myrtales
Famili : Myrtaceae
Genus : *Melaleuca*
Spesies : *Melaleuca leucadendron* L.

Spesies ini banyak dijumpai di daerah Jawa Timur, Jawa Tengah dan Jawa Barat berupa hutan tanaman kayu putih (Helfiansah *et al.*, 2013).



Gambar 1. *Melaleuca laucadendron* L.
(Meisarani & Ramadhania, 2018)

2.1.3 Karakteristik tanaman kayu putih

Tanaman kayu putih termasuk jenis tumbuhan kormus karena tubuhnya secara nyata memperlihatkan diferensiasi dalam tiga bagian pokok, yaitu akar (*radix*), batang (*caulis*), dan daun (*folium*). Daun kayu putih dikatakan sebagai daun tidak lengkap karena hanya terdiri dari atas dua bagian, yaitu tangkai daun (*petiolus*) dan helaian daun (*lamina*). Tangkai daun merupakan bagian daun yang mendukung helaian daun dan bertugas untuk menempatkan helaian daun pada posisi sedemikian rupa sehingga dapat memperoleh cahaya matahari dengan intensitas sebanyak-banyaknya. Tangkai daun berbentuk bulat kecil dan terdapat rambut (bulu-bulu) halus pada permukaannya. Panjang tangkai daun bervariasi. Helaian daun tumbuh pada tiap cabang tanaman secara selang seling, pada satu tangkai daun terdapat lebih dari satu helai daun. Jenis ini termasuk jenis daun majemuk. Batang pohon kayu putih memiliki system percabangan dimana tiap cabang memiliki banyak daun. Helaian daun kayu putih berwarna hijau muda pada daun dari pohon berumur muda, dan hijau tua pada daun asal pohon berumur tua karena lebih banyak mengandung zat warna hijau (*klorofil*). Daun memiliki tulang daun dalam jumlah yang bervariasi antara 3-5 buah, tepi daun rata (*integer*), dan permukaan daun dilapisi oleh bulu-bulu halus, terutama pada daun muda (Widiyanto & Siarudin, 2013).

2.1.4 Kegunaan kayu putih

Daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L.) diketahui memiliki berbagai manfaat dan khasiat bagi kesehatan. Daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L.) dikenal oleh masyarakat Indonesia sebagai obat herbal atau obat tradisional dan diketahui mengandung senyawa 1,8-sineol (30-60%) yang memiliki manfaat sebagai antimikroba. Berbagai bagian dari tanaman kayu putih ini dapat digunakan dalam pengobatan tradisional. Salah satu bagian tanaman kayu putih yang sering digunakan adalah bagian daunnya. Kandungan senyawa kimia yang terdapat pada daun kayu putih diduga memiliki efek sebagai

imunomodulator. Hasil identifikasi minyak atsiri dari daun kayu putih segar mengandung senyawa 1,8-sineol, α -terpineol, α -pinen, β -pinen diketahui memiliki aktivitas antibakteri. Keempat senyawa tersebut merupakan senyawa monoterpen hidrokarbon sebagai antibakteri dengan spektrum luas. Cara kerja keempat senyawa tersebut dalam menghambat pertumbuhan bakteri yaitu melalui proses terbentuknya dinding sel, merusak membran sel, menghambat kerja enzim, dan menghancurkan material genetik yang ada pada bakteri (Joen, 2020).

2.1.5 Ekstraksi

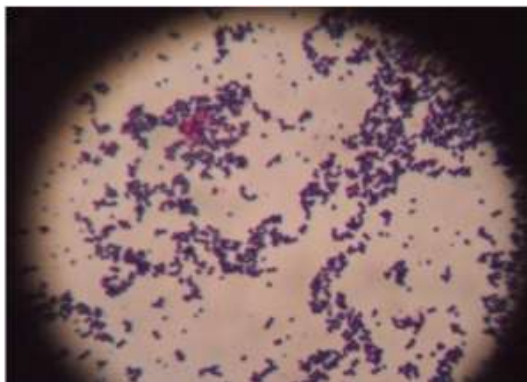
Ekstraksi adalah proses perpindahan suatu zat atau solut dari larutan asal atau padatan ke dalam pelarut tertentu. Ekstraksi merupakan proses pemisahan berdasarkan perbedaan kemampuan melarutnya komponen-komponen yang ada dalam campuran (Aji *et al.*, 2018).

Menurut Badaring *et al.*, (2020) ekstraksi merupakan suatu metode pemisahan suatu zat yang didasarkan pada perbedaan kelarutan terhadap dua cairan tidak saling larut yang berbeda, biasanya yaitu air dan yang lainnya berupa pelarut organik. Ada beberapa metode yang dapat dilakukan dalam ekstraksi, yaitu metode maserasi merupakan metode ekstraksi dengan proses perendaman bahan dengan pelarut yang sesuai dengan senyawa aktif yang akan diambil dengan pemanasan rendah atau tanpa adanya proses pemanasan. Metode *Ultrasound-Assisted Solvent Extraction* merupakan metode ekstraksi yang menggunakan prinsip kavitasi akustik untuk memproduksi gelembung spontan (kavitasi) dalam fase cair dibawah titik didihnya dan akan merusak dinding sel sehingga pelarut dapat masuk ke dalam bahan. Metode perkolasi merupakan proses penyarian simplisia dengan jalan melewati pelarut yang sesuai secara lambat pada simplisia dalam suatu percolator. Perkolasi bertujuan supaya zat berkhasiat tertarik seluruhnya dan biasanya dilakukan untuk zat berkhasiat yang tahan ataupun tidak tahan pemanasan. Metode Soxhlet adalah suatu metode ekstraksi bahan yang

berupa padatan dengan solven berupa cairan secara kontinyu. Peralatan yang digunakan dinamakan ekstraktor soxhlet. Metode reflux merupakan metode ekstraksi dengan bantuan pemanasan. Faktor yang mempengaruhi proses ekstraksi diantaranya jumlah pelarut dan waktu ekstraksi. Metode destilasi uap merupakan suatu metode isolasi zat organik yang tidak larut dalam air dengan mengalirkan uap air dengan prinsip penurunan titik didih campuran. Umumnya distilasi uap digunakan untuk memisahkan campuran senyawa-senyawa yang memiliki titik didih mencapai 200°C atau lebih. (Mukhtarini, 2014). Salah satu yang paling umum dilakukan adalah metode maserasi karena maserasi dapat menarik semua metabolit sekunder yang tidak tahan terhadap pemanasan

Maserasi merupakan metode ekstraksi dengan proses perendaman bahan dengan pelarut yang sesuai dengan senyawa aktif yang akan diambil dengan pemanasan rendah atau tanpa adanya proses pemanasan. Faktor-faktor yang mempengaruhi ekstraksi antara lain waktu, suhu, jenis pelarut, perbandingan bahan dan pelarut, dan ukuran partikel. Ekstraksi dengan metode maserasi memiliki kelebihan yaitu terjaminnya zat aktif yang diekstrak tidak akan rusak (Chairunnisa *et al.*, 2019). Ada pula kerugian utama dari metode maserasi ini, yaitu dapat memakan banyak waktu, pelarut yang digunakan cukup banyak, dan besar kemungkinan beberapa senyawa dapat hilang. Selain itu, beberapa senyawa mungkin saja akan sulit diekstraksi pada suhu kamar. Metode maserasi dapat juga menghindari resiko rusaknya senyawa-senyawa dalam tanaman yang bersifat termolabil (Badaring *et al.*, 2020).

2.1.6 *Staphylococcus aureus*



Gambar 2. Fotomikroskopik *Staphylococcus sp.*
(Toelle & Lenda, 2014)

Staphylococcus aureus merupakan bakteri gram positif, tidak berspora dan tidak bergerak. Bakteri ini berbentuk bulat bergerombolan dengan susunan yang tidak beraturan seperti anggur. Diameter bakteri ini antara 0,8-1,0 mikron. Susunan gerombolan yang tidak teratur biasanya ditemukan pada sediaan yang dibuat dari pembenihan padat, sedangkan dari pembenihan kaldu biasanya ditemukan tersendiri atau tersusun sebagai rantai pendek (Wenny, 2019).

S. aureus merupakan bakteri patogen yang bersifat invasif dan mampu menyebabkan berbagai penyakit pada hewan dan manusia. *S. aureus* pada hewan merupakan penyebab utama mastitis (radang ambing) pada sapi. Sedangkan *S. aureus* pada manusia dapat berperan sebagai agen pada berbagai penyakit termasuk infeksi kulit, ases, pneumonia, endokarditis, meningitis, dan sepsis (Mufidah, 2018).

Patogenesis strain *S. aureus* disebabkan oleh efek gabungan dari faktor ekstraselular dan toksin, bersama dengan sifat invasif strain seperti perlekatan, pembentukan biofilm, dan ketahanan terhadap fagositosis. Beberapa puluh tahun terakhir muncul strain dari *S. aureus* yang resisten terhadap antibiotik jenis tertentu yaitu *Meticillin Resistant Staphylococcus* (Purbowati, 2017).

Infeksi *S. aureus* menjadi masalah yang serius saat ini karena meningkatnya resistensi bakteri terhadap

berbagai jenis antibiotik (*Multi Drug Resistance/MDR*). Antibiotik hanya membunuh atau menghambat bakteri yang sensitive sehingga menyebabkan seleksi strain yang resisten hingga akhirnya penggunaan antibiotik menjadi tidak efektif. Meluasnya resistensi bakteri terhadap obat-obatan yang ada, mendorong pentingnya pencarian langkah alternatif dengan pemberian obat-obatan pencegah infeksi dari bahan alam. (Mufidah, 2018).

2.1.7 Inflamasi

Inflamasi adalah suatu respon terhadap cedera jaringan dan infeksi di dalam sel tubuh. Mekanisme terjadinya inflamasi diawali dengan adanya stimulus yang selanjutnya akan mengakibatkan kerusakan sel, maka sel tersebut akan melepaskan beberapa fosfolipid yang diantaranya adalah asam arakhidonat. Setelah asam arakhidonat bebas akan diaktifkan oleh beberapa enzim, diantaranya siklooksigenase dan lipooksigenase. Prostaglandin dan leukotriene bertanggung jawab terhadap gejala-gejala peradangan (*Fitriyanti et al., 2020*).

Menurut Wenny (2019) inflamasi adalah satu dari respon utama mekanisme dari sistem pertahanan tubuh untuk melindungi dari suatu organisme, infeksi dan iritasi. Salah satu sel yang kompeten dalam mengatasi *S. aureus* adalah monosit.

2.1.8 Sistem imun

Sistem imun adalah sistem pertahanan pada tubuh manusia yang berfungsi untuk menjaga manusia dari benda-benda yang asing bagi tubuh. Sistem imun terbagi menjadi dua kategori sistem imun pertahanan yaitu imun bawaan dan adaptif (*Boy et al., 2021*).

Imunitas bawaan (non spesifik) merupakan pertahanan yang telah ada semenjak lahir. Imunitas ini berfungsi sebagai respon cepat dalam mencegah penyakit. Imunitas bawaan tidak mengenali mikroba secara spesifik dan melawan semua mikroba dengan cara yang identik. Imunitas bawaan tidak memiliki komponen memori sehingga tidak dapat mengenali kontak yang dulu pernah terjadi. Imunitas bawaan terdiri dari komponen lini

pertama, yaitu kulit dan membran mukus dan lini kedua yaitu substansi antimikroba, sel natural killer, dan fagosit (Ipin, 2019).

Imunitas adaptif (spesifik) merupakan imunitas yang melibatkan mekanisme pengenalan spesifik dari patogen atau antigen ketika berkontak dengan sistem imun. Berbeda dengan imunitas bawaan, imunitas adaptif memiliki respon yang lambat, tetapi memiliki komponen memori, sehingga dapat langsung mengenali kontak selanjutnya (Ipin, 2019).

2.1.9 Respon imun tubuh terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

Sistem pertahanan tubuh atau respons imun yang terjadi sebagai akibat adanya invasi bakteri *S. aureus* yaitu *S. aureus* sebagai antigen ketika masuk ke dalam tubuh akan dieliminasi oleh neutrofil dan makrofag sebagai perannya pada sistem imun innate. Selain itu makrofag juga dapat berperan sebagai *antigen presenting cells* (APC). Di dalam makrofag, bakteri akan difagositosis kemudian dikenali oleh *major histocompatibility complex II* (MHC II), kemudian akan dipresentasikan dalam bentuk antigen peptida. Setelah itu MHC II akan berikatan dengan limfosit T. Limfosit T diketahui mempunyai beberapa molekul permukaan atau *cluster of differentiation* (CD). Antigen peptide yang telah dipresentasikan oleh MHC II akan berikatan dengan limfosit T *helper* (CD4) pada bagian T *Cell Receptor* (TCR) (Mufidah *et al.*, 2013).

Neutrofil dan makrofag bekerja sama untuk mengatasi infeksi bakteri *S. aureus* saat tumbuh berlebihan, hasilnya tidak sama. *S. aureus* mengeksploitasi hubungan ini untuk membantu kelangsungan hidupnya sendiri dengan menghambat pengambilan neutrofil apoptosis oleh makrofag, yang mengakibatkan nekrosis. Oleh karena itu, interaksi antara neutrofil dan makrofag dalam usus jelas penting untuk melawan invasi mikroba, meskipun interaksi tersebut juga dapat dimanfaatkan pada beberapa infeksi untuk kepentingan bakteri (Prame Kumar *et al.*, 2018).

2.1.10 Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang merupakan salah satu hewan coba telah banyak digunakan dalam penelitian yang menerapkan metode eksperimen dan bersifat preklinis. Penggunaan hewan coba, seperti tikus putih, menjadi satu cara penting dan diperlukan di penelitian bidang biomedik, khususnya pada penelitian in vivo (Laeto *et al.*, 2022).

a. Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi dari tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

(Komang *et al.*, 2014).

tikus putih dapat dijadikan model untuk melihat gambaran penyakit manusia baik akut maupun kronis. Hal ini disebabkan kelengkapan organ, mekanisme biokimia dan metabolisme serta kebutuhan terhadap nutrisi tikus putih cukup mendekati manusia (Laeto *et al.*, 2022).



Gambar 3. Tikus putih (*Rattus norvegicus*)
(Komang *et al.*, 2014)

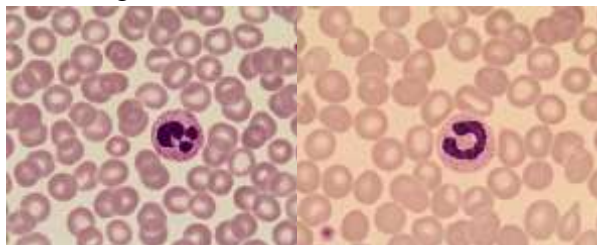
b. Karakteristik tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) banyak digunakan sebagai hewan percobaan pada berbagai penelitian. Tikus putih tersertifikasi diharapkan lebih mempermudah para peneliti dalam mendapatkan hewan percobaan yang sesuai dengan kriteria yang dibutuhkan. Terdapat tiga galur tikus putih yang memiliki kekhususan untuk digunakan sebagai hewan percobaan antara lain Wistar, *long evans* dan Sprague Dawley (Widiartini *et al.*, 2015).

Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian diantaranya perkembangbiakan cepat, memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan dengan mencit, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih memiliki ciri-ciri seperti berkepala kecil, albino, ekor yang lebih panjang dibanding badannya, pertumbuhannya cepat, kemampuan laktasi tinggi, tempramennya baik dan tahan terhadap arsenik tiroksid (Frianto *et al.*, 2015)

2.1.11 Neutrofil

Neutrofil merupakan pertahanan awal yang penting terhadap infeksi bakterial. Saat keadaan normal, hanya sebagian kecil neutrofil yang ditemukan dalam sirkulasi (<2% dari 65 juta sel neutrofil disimpan di sumsum tulang). Respon neutrofil terhadap infeksi, neutrofil pada sumsum tulang akan dilepaskan dan mengontrol patogen yang menyerang dalam perifer melalui fagositosis, agen oksidatif, pencernaan enzimatik dan pembentukan perangkat ekstraseluler. Neutrofil akan mati dalam proses bacterial killing (Mufidah, 2018).

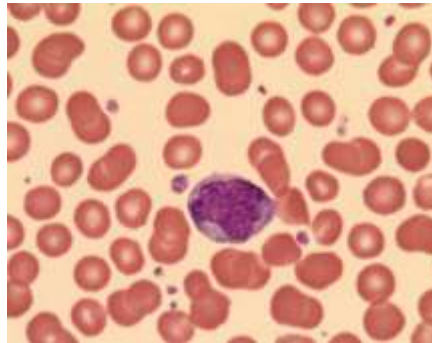


Gambar 4. Neutrofil segmen dan neutrofil batang perbesaran 100x (Budi Santoso, 2010)

Neutrofil berperan dalam menyingkirkan bakteri, fagositosis dan membunuh bakteri yang merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri. Ada dua faktor yang mempengaruhi fagositosis oleh sel-sel pertahanan tubuh dan mendukung virulensi bakteri. Pertama adalah produksi lapisan eksopolisakarida, lapisan ini membuat bakteri *S. aureus* sukar difagositosis sel neutrofil. Faktor kedua adalah adanya kapsul polisakarida yang berperan dalam meningkatkan virulensi bakteri dengan melemahkan opsonisasi yang diperantarai komplemen (Salasia & Khusna, 2006).

2.1.12 Monosit

Monosit merupakan sel darah yang terbesar. Fungsi dari monosit yaitu sebagai lapis kedua pertahanan tubuh yang dapat memfagositosis dan termasuk dalam kelompok makrofag. Peningkatan persentase jumlah monosit pada hitung jenis leukosit mengindikasikan terjadinya inflamasi (Giyartika & Keman, 2020).



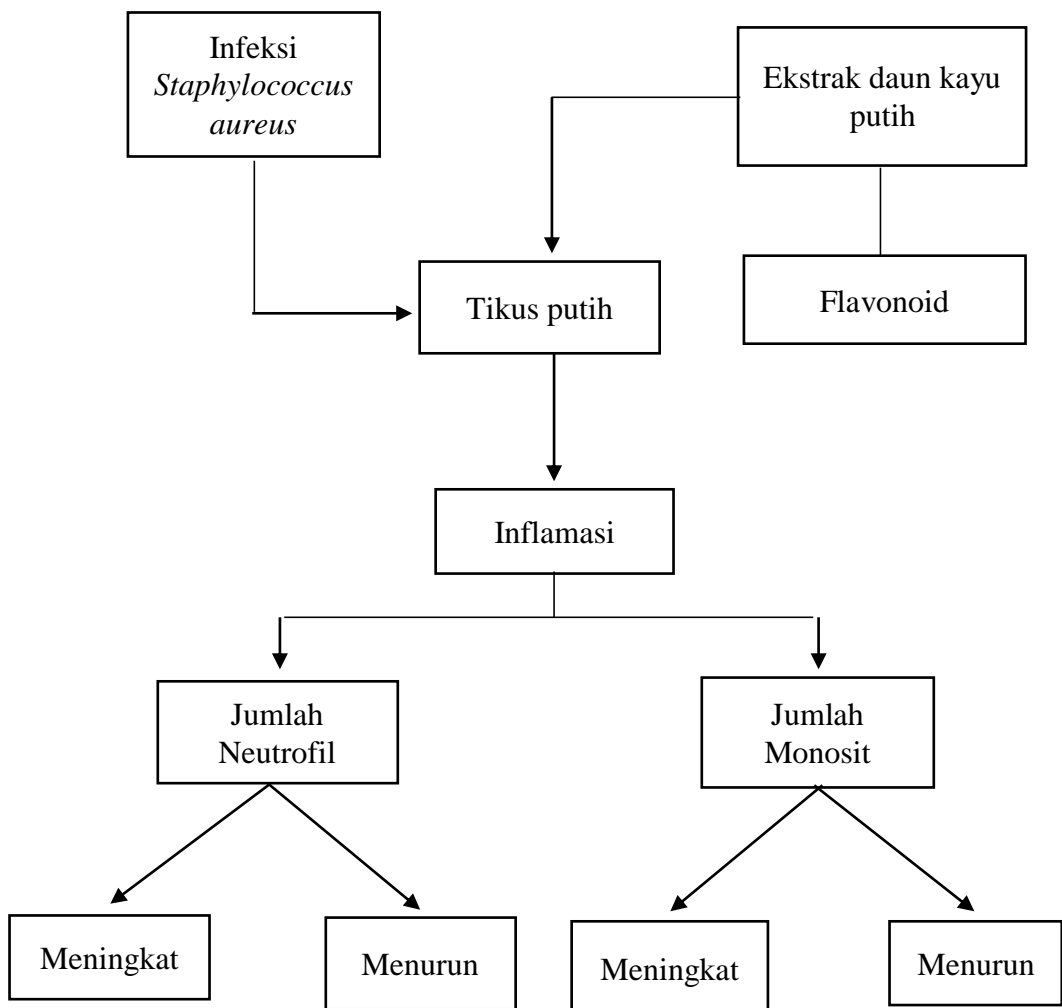
**Gambar 5. monosit perbesaran 100x
(Budi Santoso, 2010)**

Pada perjalanan respon inflamasi akut, monosit mulai bermigrasi dalam waktu yang kira-kira sama dengan neutrofil, tetapi jumlahnya jauh lebih sedikit dan kecepatannya jauh lebih lambat. Oleh karena itu pada awal respon inflamasi, jumlah sel darah putih hanya terlihat sedikit (Wenny, 2019).

Monosit adalah sel radang kronis yang bentuk inti selnya masuk dalam mononuklear. Jenis sel agranulosit ini berjumlah sekitar 3-8% dari seluruh leukosit. Sel ini merupakan sel yang terbesar di antara sel leukosit karena

diameternya sekitar 12-15 μ m. Bentuk inti dapat berbentuk oval, seperti tapal kuda atau tampak seakan-akan terlipat-lipat. Butir-butir khromatinnya lebih halus dan tersebar rata dibandingkan butir khromatin limfosit. Pada sediaan biasa sulit menemukan nukleolus. Sitoplasma monosit tampak berwarna biru abu-abu. Dalam jaringan monosit berubah menjadi sel makrofag atau sel-sel lain yang diklasifikasikan sebagai sel fagositik (Bonardo *et al.*, 2015).

2.2 Kerangka pikir



Gambar 6. Kerangka pikir