

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Tinjauan Botani

1.1.1 Sistematika tumbuhan

Sistematika dari tumbuhan asam kandis adalah sebagai berikut (Backer, 1963):

| | |
|------------|---|
| Kingdom | : Plantae |
| Divisio | : Spermatophyta |
| Sub devisi | : Angiospermae |
| Kelas | : Dicotyledonae |
| Ordo | : Guttiferales |
| Family | : Guttiferae |
| Genus | : <i>Garcinia</i> |
| Species | : <i>Garcinia parvifolia</i> (Miq.) Miq |



Gambar I.1 Kulit buah asam kandis (Sumber :Koleksi Probadi)

1.1.2 Sinonim

Garcinia globulosa Ridl, *Garcinia tetangie* Boerl, *Rhinostigma parvifolium* Miq., *Garcinia Dioica* Blume.

1.1.3 Nama daerah

Nama daerah asam kandis (*Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq) adalah sebagai berikut, **Borneo** : Entelang, Ete, Gandis, Kandis, Kedundong, Kumanjing, Kundong; **Indonesia** : Kemenjing, Memenjing, Walung (Javanese), Kijeri, Jeri (Sundanese), Badang (Bali); **Japanese** : Garushinia Dioika; **Malaysia** : Kandis (Penisular, Sabah, Sarawak) (Lim, 2012).

1.1.4 Deskripsi

Tumbuhan ini berupa pohon kecil atau sedang, batang ramping, tinggi mencapai 33 meter dan diameter 140 cm. Arah tumbuh batang lurus (*erectus*), jenis batang berkayu (*lingnosus*), warna batang coklat kehijauan, bentuk lintang batang bulat (*teres*), batang mengeluarkan getah berwarna kuning pekat. Daun seperti kertas (*Papyraceus*), tersusun bersilang-berhadapan (*folia oposita*), bentuk helaian daun memanjang (*oblongus*), panjang daun 10,5 cm dan lebar 3,7 cm, ujung daun meruncing (*acuminatus*) dengan sudut 50° , pangkal daun runcing (*acutus*) dengan sudut 105° , warna tangkai hijau muda, panjang 1,1 cm diameter 0,175 cm. Buah dengan diameter 17 mm, berwarna kuning- jingga hingga merah, jika dikeringkan berwarna hitam gelap. Biji terletak dalam daging buah dan berwarna putih (Dahlan, 2009).

1.1.5 Kandungan kimia

Tumbuhan ini mengandung turunan xanthon dan biflavonoid. Dari kulit batang *Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq telah diisolasi 9 senyawa xanthone baru yaitu parviksanton, dari ekstrak n-heksan kulit batang mengandung turunan senyawa xanthone yaitu 1,3,6-trihidroksi-2-(3-metilbut-2-enil)-7-metoksi-8-(3-metilbut-2-enil)xanten-9-on, senyawa ini memiliki aktivitas antiplasmodium (Syamsudin, 2007). Tumbuhan ini juga mengandung senyawa stigmasterol, β -sitosterol, rubraxanton, benzofenon, isoxanthochymol, alkaloid, dan kafein (Rahmani, 2008).

1.1.6 Kegunaan

Di Indonesia, dari tumbuhan ini digunakan sebagai lalapan dan buah yang sudah dikeringkan biasa digunakan sebagai penambah rasa asam. Tumbuhan *Garcinia parvifolia* telah diuji memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antimikroba, antiplasmodium, dan antiplatelet (Lim, 2012).

1.2 Ekstrak dan Ekstraksi Tumbuhan

1.2.1 Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang ditetapkan (Depkes RI, 1995:7).

1.2.2 Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu proses penarikan kandungan kimia yang dapat larut dalam suatu pelarut yang sesuai dengan sifat senyawa yang dikandungnya, sehingga dapat terpisah dengan baik. Pelarut yang biasa digunakan dalam melakukan ekstraksi dibagi menjadi tiga golongan, yaitu pelarut polar yang dapat melarutkan senyawa yang bersifat polar, pelarut semi polar yang dapat melarutkan hampir semua golongan senyawa (universal), dan pelarut nonpolar yang dapat melarutkan senyawa yang bersifat nonpolar. Siplisia yang diekstraksi mengandung senyawa aktif yang dapat larut, seperti golongan minyak atsiri, alkaloid, serta flavonoid, dan senyawa yang tidak dapat larut seperti serat, karbohidrat, protein dan lain-lain (Harborne, 1987: 9).

1.2.3 Maserasi

Maserasi adalah suatu metode ekstraksi dengan cara merendam sampel menggunakan pelarut dengan atau tanpa pengadukan. Metode maserasi digunakan untuk mengekstrak sampel yang relatif mudah rusak oleh panas. Metode ini dilakukan dengan merendam bahan dalam suatu pelarut baik tunggal ataupun campuran dengan lama waktu tertentu (umumnya 1-2 hari perendaman) tanpa pemanasan (Houghton & Rahman, 1998).

Maserasi memiliki kelebihan dan kekurangan. Kelebihan metode ini relatif sederhana, yaitu tidak memerlukan alat-alat yang rumit, relatif mudah, murah, dan dapat menghindari rusaknya komponen senyawa akibat panas. Kelemahan metode ini diantaranya waktu yang diperlukan relatif lama dan penggunaan pelarut yang tidak efektif dan efisien. Maserasi dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu maserasi

sederhana, maserasi kinetik, dan maserasi menggunakan tekanan (List & Schmidt, 1989).

1.2.4 Larutan penyari (Pelarut)

Faktor penting dalam melakukan ekstraksi suatu senyawa adalah pemilihan pelarut yang digunakan. Hal-hal penting yang harus diperhatikan dalam pemilihan pelarut adalah selektivitas, sifat pelarut, kemampuan untuk mengekstraksi, tidak bersifat racun, kemudahan untuk diuapkan, dan harganya yang relatif murah (Gamse, 2002).

Senyawa xanthone secara alami sukar untuk terlarut di dalam air sehingga sulit diekstrak bila menggunakan pelarut air namun demikian, senyawa xanthone dapat larut di dalam pelarut organik dengan tingkat kepolaran yang berbeda seperti pelarut metanol hingga pelarut heksan (Walker, 2007).

Etanol atau yang lebih dikenal sebagai alkohol merupakan senyawa organik dengan rumus kimia C_2H_5OH . Dalam kondisi kamar, etanol berwujud cairan yang tidak berwarna, mudah menguap, mudah terbakar, mudah larut dalam air, dan tembus cahaya. Etanol adalah senyawa organik golongan alkohol primer yang bersifat polar. Tingkat kepolaran pelarut ditentukan oleh konstanta dielektrik yang dimiliki (Depkes RI, 1995:63).

1.3 Hati

1.3.1 Anatomi hati

Hati adalah organ terbesar di dalam tubuh yang terletak dibagian atas rongga abdomen sebelah kanan di bawah diafragma. Hati secara luas dilindungi

oleh tulang rusuk. Hati terbagi dalam dua belahan atau lobus utama yaitu kanan dan kiri. Pada permukaan atas berbentuk cembung dan terletak di bawah diafragma, permukaan bawah tidak rata dan memperlihatkan lekukan, *fisura transversus*. Permukaannya dilintasi oleh berbagai pembuluh darah yang keluar dan masuk ke dalam hati. *Fisura longitudinal* memisahkan belahan kanan dan kiri pada permukaan bawah, sedangkan *ligament falsiformis* melakukan hal yang sama di permukaan atas hati. Selanjutnya hati dibagi lagi dalam empat belahan (kanan, kiri, kuadran, kwadrata). Setiap belahan terdiri atas lobulus yang berbentuk polihedral (segibanyak) dan terdiri atas sel hati berbentuk kubus tersusun radial mengelilingi vena sentralis (Evelyn CP, 2008:201-202).

Terdapat empat pembuluh darah utama yang menjelajahi seluruh hati, dua yang masuk yaitu arteri hepatis dan vena porta dan dua yang keluar yaitu vena hepatis dan saluran empedu. Vena hepatis keluar dari aorta dan memberikan seperlima darahnya kepada hati, darah ini mempunyai kejenuhan oksigen 95 sampai 100 persen. Vena porta terbentuk dari vena lienalis dan vena mesenterika superior, menghantarkan empat perlima darahnya ke hati yaitu darah ini mempunyai kejenuhan oksigen hanya 70 persen sebab beberapa O₂ telah diambil oleh limpa dan usus. Darah vena porta ini membawa zat makanan yang telah diabsorpsi oleh mukosa usus halus ke hati. Vena hepatis mengembalikan darah dari hati ke vena kava inferior. Di dalam vena hepatis tidak terdapat katup. Saluran empedu terbentuk dari penyatuan kapiler-kapiler empedu yang mengumpulkan empedu dari sel hati (Evelyn CP, 2008:202).

1.3.2 Histologi hati

1.3.2.1 Lobulus hati

Unsur struktural utama dalam hepar adalah sel-sel hepar (hepatosit). Sel-sel hepar berkelompok dalam susunan yang saling berhubungan sedemikian rupa sehingga terlihat sebagai unit struktural yang disebut lobulus hepar. Sel hepar merupakan 60 % bagian hepar. Lobulus hepar merupakan prisma poligonal dengan ukuran lebih kurang 1 sampai 2 mm, dan biasanya terlihat heksagonal pada potongan melintang vena sentralis di tengah dan di kanal portal di tepian pada sudut-sudutnya. Lobulus hepar mempunyai makna fungsional yaitu merupakan suatu unit struktural yang mengalirkan darah ke vena lobular (vena sentralis). Suatu lobulus portal mempunyai kanal portal sebagai pusatnya, dan terdiri dari jaringan yang menyalurkan empedu ke dalam duktus biliaris di daerah portal tersebut (Junqueira *et al.*, 1997:323).

1.3.2.2 Sel hati (Hepatosit)

Sel hati (hepatosit) adalah sel-sel yang menyusun hati, berbentuk polihedral dengan enam sisi. Hepatosit memiliki satu atau dua inti berbentuk bulat dengan satu atau dua anak inti (Dellman & Brown, 1992:399). Setiap hepatosit berkontak langsung dengan darah dari dua sumber. Darah venaporta yang langsung datang dari saluran pencernaan dan darah arteri hepatica yang datang dari aorta. Diantara lempengan sel hati terdapat kapiler-kapiler yang dinamakan sinusoid, yang merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica. Sinusoid dibatasi oleh sel fagositik atau sel kuffer, yang merupakan sistem monosit-makrofag, fungsi utama sel kuffer adalah menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah,

sehingga hati merupakan salah satu organ utama sebagai pertahanan terhadap invasi bakteri dan agen seperti karbon tetraklorida, alkohol, dan kloroform (Price and Wilson, 2005).

1.3.3 Fungsi hati

Beberapa fungsi utama hati yaitu sebagai berikut (Slonane, 2004:291) :

- a. Sekresi. Hati memproduksi empedu yang berperan dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak.
- b. Metabolisme. Hati memetabolisme protein, lemak, dan karbohidrat tercerna.
 - 1) Hati berperan penting dalam mempertahankan homeostatik gula darah. Hati menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen dan mengubahnya kembali menjadi glukosa jika diperlukan tubuh.
 - 2) Hati mengurai protein dari sel-sel tubuh dan sel darah merah yang rusak. Organ ini membentuk urea dari asam amino berlebih dan sisa nitrogen.
 - 3) Hati mensintesis lemak dari karbohidrat dan protein dan terlibat dalam penyimpanan dan pemakaian lemak.
 - 4) Hati mensintesis unsur-unsur pokok membran sel (lipoprotein, kolesterol, dan fosfolipid).
 - 5) Hati mensintesis protein plasma dan faktor-faktor pembekuan darah. Organ ini juga mensintesis bilirubin dari produk penguraian hemoglobin dan mensekresinya ke dalam empedu.
 - 6) Penyimpanan. Hati menyimpan mineral, seperti zat besi dan tembaga, serta vitamin larut lemak (A,D,E, dan K), dan hati menyimpan toksin

tertentu (contohnya pestisida) serta obat yang tidak dapat diuraikan dan diekskresikan.

- c. Detoksifikasi. Hati melakukan inaktivasi hormon dan detoksifikasi toksin dan obat. Hati menfagosit eritrosit dan zat asing yang terdisintegrasi dalam darah.
- d. Produk panas. Berbagai aktivitas kimia dalam hati menjadikan hati sebagai sumber utama panas tubuh terutama saat tidur.
- e. Penyimpanan darah. Hati merupakan reservoir untuk sekitar 30 % curah jantung dan bersama dengan limpa mengatur volume darah yang diperlukan tubuh.

1.4 Kerusakan pada Hati

Jenis kerusakan hati yang disebabkan oleh obat-obatan penginduksi penyakit hati yaitu :

1.4.1 Hepatitis

Penyakit ini merupakan peradangan hati disertai sedikit atau tanpa disertai fibrosis dan sedikit atau tanpa regenerasi nodular. Peradangan nekrosis sel-sel hati terjadi akibat: infeksi hepatitis A akut, B,C, E mononukleosis infeksiosa, sitomegalovirus (CMV), dan demam kuning. Keracunan bahan kimia dan obat-obatan lebih jarang menimbulkan hepatitis akut. Bahan kimia yang toksik di antaranya adalah karbon tetraklorida, vinil klorida dan etilen glikol. Obat yang toksik diantaranya adalah alkohol (etanol dan metanol), halotan (setelah paparan berulang), isoniazid dan rifampisin, parasetamol, metotrekasat, klorpromazin, dan inhibitor monoamin oksidase (Rubenstein dkk, 2007: 242).

Hepatitis kronis akibat obat-obatan secara klinis dan histologi tidak dapat dibedakan dari hepatitis virus kronis atau hepatitis autoimun, sehingga petanda serologi infeksi virus sangat penting untuk membedakannya (Kumar, 2007:685).

1.4.2 Sirosis hati

Sirosis adalah diagnosis patologis. Penyakit ini ditandai oleh adanya fibrosis yang luas disertai regenerasi nodular. Keberadaannya menunjukkan kerusakan sel hati sebelumnya atau yang masih berlanjut. Penyebab yang diketahui di antaranya adalah virus hepatitis B dan C, hepatitis alkoholik, hemokromatosis, penyakit hepatolitik, defisiensi α_1 -antitripsin, gagal jantung kronis yang berat, dan beberapa jenis obat (isoniazid, metildopa). Sirosis diklasifikasikan menjadi mikronodular (sirosis portal), makronodular (sirosis pascaneolitik), dan sirosis biliaris (Rubenstein dkk, 2007: 247).

1.4.3 Perlemakan hati

Penyakit perlemakan hati adalah stadium utama dari sirosis alkohol yang relatif jinak. Kelainan ini bersifat reversible dan ditandai oleh penimbunan trigliserida di hepatosit dan dipercaya terjadi pada hingga 90 % pecandu alkohol kronis. Alkohol dapat menyebabkan penimbunan trigliserida di hati dengan bekerja sebagai bahan bakar untuk membentuk energi sehingga asam lemak tidak lagi diperlukan. Produk akhir alkohol, terutama asetaldehid juga mengganggu fosforilasi oksidatif asam lemak oleh mitokondria hepatosit, sehingga asam lemak tersebut terperangkap di dalam hepatosit. Infiltrasi hati oleh lemak tersebut bersifat reversibel apabila ingesti alkohol dihentikan pada stadium pertama sirosis hati ini (Corwin, 2009: 664).

1.4.4 Kolestasis

Kolestasis adalah retensi sistemik tidak saja yaitu bilirubin dan juga zat terlarut lain yang dieleminasi di empedu (terutama garam empedu dan kolesterol). Keadaan kolestatik, yang terjadi akibat disfungsi hepatoselular atau obstruksi empedu intra-atau ekstraselular juga dapat menyebabkan ikterus. Kadang-kadang *pruritus* merupakan gejala awal yang berkaitan dengan peningkatan asam empedu dalam plasma pengendapannya di jaringan perifer, terutama kulit. Kadang-kadang terbentuk *xantoma kulit* (penimbunan fokal kolesterol) akibat hiperlipidemia dan gangguan ekskresi kolesterol (Kumar, 2007:666,669).

Tabel I.1 Cedera hati akibat obat dan toksin (Kumar, 2007:685)

| Kerusakan Hepatosit | Obat atau Toksin |
|---|---|
| Perlemakan mikrovesikular | Tetrasiklin, salisilat, fosfor kuning, etanol |
| Perlemakan makrovesikular | Etanol, metotreksat, amiodaron |
| Nekrosis sentrilobulus | Bromobenzen, CCl ₄ , asetaminofen, halotan, rifampin |
| Nekrosis difus atau masif | Halotan, isoniazid, asetaminofen, α -metildopa, trinitrotoluen, toksin <i>Amanita phalloides</i> (<i>mushroom</i>) |
| Hepatitis, akut dan kronis | α -metildopa, isoniazid, nitrofurantoin, fenitoin, oksifenisatin |
| Fibrosis-sirosis | Etanol, metotreksat, amiodaron, sebagian besar obat yang menyebabkan hepatitis kronis |
| Pembentukan granuloma | Sulfonamida, α -metildopa, kuinidin, fenilbutazon, hidralazin, alopurinol |
| Kolestasis (dengan atau tanpa cedera hepatosit) | Klorpromazin, steroid anabolik, eritromisin estolat, kontrasepsi oral, arsen organik |
| Gangguan Vaskular | |
| Penyakit veno-oklusif | Obat sitotoksik, alkaloid pirolizidin (<i>bush tea</i>) |
| Trombosis vena hepatica atau porta | Estrogen, termasuk kontrasepsi oral, obat sitotoksik |
| Hepatitis peliosis | Steroid anabolik, kontrasepsi oral, danazol |
| Hiperplasia dan Neoplasia | |
| Adenoma | Kontrasepsi oral |
| Karsinoma hepatoselular | Vinil klorida, aflatoksin, Thorotrast |
| Kolangiokarsinoma | Thorotrast |
| Angiosarkoma | Vinil klorida, arsen inorganik, Thorotrast |

1.5 Hepatotoksin

Hepatotoksin yaitu suatu zat yang mempunyai efek toksik pada hati dengan dosis berlebihan atau dalam jangka waktu lama. Hepatotoksin dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu hepatotoksin intrinsik dan hepatotoksin idiosinkratik (Kumar, 2007:684).

- a. Hepatotoksin intrinsik. Merupakan reaksi obat yang dapat diduga dan dapat terjadi pada semua orang yang mengalami akumulasi obat hingga jumlah tertentu. Obat-obat pada kelompok ini adalah karbon tetraklorida, asetaminofen (fenasetin), obat antineoplastik, tetrasiklin, toksin *Amanita phalloides*, dan alkohol (Kumar, 2007:684-685).
- b. Hepatotoksin idiosinkratik. Merupakan reaksi obat yang tidak dapat diduga. Obat-obat yang termasuk kelompok ini adalah isoniazid, rifampisin, halotan, sulfonamid, fenitoin, nitrofuratin, asam para aminosilat, metildopa, klorpromazin dan alopurinol (Kumar, 2007:684-685).

1.6 Pemeriksaan Kerusakan Hati

Tujuan pemeriksaan kerusakan hati adalah untuk mengetahui adanya kelainan yang terjadi serta berapa kelainan tersebut. Penanda dini hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari *aspartate amino transferase* (AST) yang disekresikan secara paralel dengan *alanine amino tranferase* (ALT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar (Prihatni et al, 2005).

Langkah awal dalam mendeteksi kerusakan hati adalah tes darah yang sederhana untuk menentukan adanya enzim tertentu di dalam darah. Dalam keadaan normal, enzim berada di dalam sel hati. Enzim membantu mempercepat proses katalisis rutin yang diperlukan dan reaksi kimia dalam tubuh. *Aspartate amino transferase* (AST) dan *alanine amino tranferase* (ALT) adalah enzim *aminotranferase* yang paling banyak digunakan di hati. Apabila terjadi kerusakan hati maka enzim yang berada pada sel-sel hati akan keluar ke dalam darah, sehingga akan meningkatkan kadar enzim AST/ALT di dalam darah dan merupakan suatu tanda bahwa ada kerusakan hati (Akbar, 2007).

Tabel I.2 Karakteristik ALT dan AST (Fischbach, 2004)

| Karakteristik | AST | ALT |
|---|--|---|
| Terdapat di jaringan selain hati | Lebih banyak terdapat di jantung dibandingkan hati | Paling banyak terdapat di hati. Relatif rendah di jaringan lain |
| Lokasi di hepatosit | Mitokondria dan sitoplasma | Hanya di sitoplasma |
| Kadar normal | 10-40 IU/L | 5-35 IU/L |
| Waktu paruh dalam darah | 12-22 jam | 35-57 jam |
| Perubahan pada kerusakan inflamasi akut | Sensitif sedang | Sangat sensitif |

1.6.1 ALT (Alanine Amino Tranferase)

Aminotransferase alanin (ALT)/SGPT merupakan enzim yang utama banyak ditemukan pada sel hati serta efektif dalam mendiagnosis destruksi hepatoselular. Enzim ini juga ditemukan dalam jumlah sedikit pada otot jantung, ginjal, serta otot rangka (Kee, 2008: 15).

Kadar ALT serum dapat lebih tinggi dari kadar sekelompok tranferase lainnya (transaminase), aminotransferase aspartat (*aspartate aminotransferase*,

AST) /serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), dalam kasus hepatitis akut serta kerusakan hati akibat penggunaan obat dan zat kimia, dengan setiap serum mencapai 200-4000 IU/l. ALT digunakan untuk membedakan antara penyebab karena kerusakan hati dan ikterik hemolitik. Meninjau ikterik, kadar ALT serum yang berasal dari hati, temuannya bernilai lebih tinggi dari 300 unit; yang berasal dari bukan hati, temuan bernilai <300 unit. Kadar ALT serum biasanya meningkat sebelum ikterik (Kee, 2008: 15).

Kadar ALT/SGPT sering kali dibandingkan dengan AST/SGOT untuk tujuan diagnostik. ALT meningkat lebih khas daripada AST pada kasus nekrosis hati dan hepatitis akut, sedangkan AST meningkat lebih khas pada nekrosis miokardium (infark miokardium akut), sirosis, kanker hati, hepatitis kronis, dan kongesti hati. Kadar AST ditemukan normal atau meningkat sedikit pada kasus nekrosis daripada kadar AST pada kasus hati (Kee, 2008: 15).

Tabel I.3 Pendekatan klinis terhadap peningkatan ALT (Papdi edisi ke 4, 2006)

| Peningkatam ALT | Diagnosa |
|---|--|
| Peningkatan sangat tinggi ALT (>100 × batas atas normal) | Hepatitis virus akut Hepatitis imbas obat Hepatitis iskemik |
| Peningkatan moderat ALT (5-20 × batas normal) | Hepatitis virus kronik Hepatitis autoimun Hepatitis imbas obat Infeksi virus lain (CMV, dengue, dll) |
| Peningkatan ringan ALT (<5 kali batas atas normal) | Fatty liver Hepatitis virus kronik Sirosis hati Penyakit hati kolestasis Infeksi virus lain (CMV, dengue, dll) |

1.6.2 Penentuan aktivitas ALT (alanin aminotransferase) serum

Prinsip pada penentuan aktivitas ALT serum adalah proses pemindahan gugus amino dari alanin ke asam alfa ketoglutarat dengan dikatalisir oleh alanin aminotransferase, sehingga terbentuk senyawa piruvat dan asam glutamat seperti tampak pada persamaan (1). NADH dioksidasi menjadi NAD^+ dengan mereduksi piruvat menjadi *laktat dehidrogenase* (LDH) seperti tampak pada persamaan (2)



Oksidasi NADH ke NAD diukur sebagai penurunan absorbansi yang sebanding dengan aktivitas ALT sampel. Absorbansi yang terbentuk diukur pada panjang gelombang 340 nm (Arneson, 2007:245-246).

1.7 Toksisitas Isoniazid dan Rifampisin

Prinsip pengobatan TBC menggunakan paling sedikit dua macam obat dan berlangsung dalam jangka panjang (Rahajoe dkk, 2005). Lima obat lini pertama yang sering digunakan dalam pengobatan TBC adalah INH, rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin. INH dan rifampisin merupakan dua obat yang paling aktif sehingga digunakan sepanjang waktu pengobatan (Chambers, 2001).

Efek samping dari INH pada dosis normal (200-300 mg sehari) jarang dan ringan (gatal-gatal, ikterus), tetapi lebih sering terjadi bila dosis melebihi 400 mg. Kadang-kadang terjadi kerusakan hati dengan hepatitis dan ikterus yang fatal,

khususnya pada orang pengasetilir-lambat (*slow-acetylators*) terutama bila dikombinasikan dengan rifampisin (Tjay & Rahardja, 2007:159).

Efek samping yang terpenting dari rifampisin tetapi tidak sering terjadi adalah penyakit kuning (*icterus*), terutama bila dikombinasikan dengan INH yang juga agak toksik bagi hati. Pada penggunaan lama dianjurkan untuk memantau fungsi hati secara periodik (Tjay & Rahardja, 2007:159).

Menurut penelitian Hasanmihardja dkk (2007) kombinasi obat yang paling banyak digunakan adalah INH dan rifampisin. Dari 179 pasien terdapat 157 orang yang mendapat terapi kombinasi INH dan rifampisin. Dari 157 pasien ada 77 yang mendapat resep kombinasi obat ditemukan peningkatan SGPT yang melebihi normal ($SGPT \leq 29 \text{ UI/L}$) atau perbandingan SGOT terhadap SGPT lebih besar 2x akibat kombinasi obat. 1 pasien dari 77 pasien mengalami kenaikan SGPT 8x normal dan 1 pasien lagi dari 77 pasien meninggal. Menurut karla *et al* (2007) kombinasi rifampisin dan isoniazid yang diberikan pada kelinci mengalami peningkatan 3-4 kali pada ALT dan AST. Pada penelitian Sulistyoningrum E dan Fajar WP (2010) kenaikan kadar ALT pada tikus yang diinduksi rifampisin dan isoniazid adalah dari 26,58 menjadi 43,28 IU/mL sedangkan kenaikan kadar AST adalah dari 78,92 menjadi 88,22 IU/mL.

Kerusakan hepar akibat INH dan rifampisin muncul sebagai inflamasi portal, nekrosis, perlemakan dan degenerasi vakuoler dengan derajat ringan sampai sedang pada hati kelinci (Karla *et al*, 2007).Kerusakan hepar akibat rifampisin muncul sebagai nekrosis yang tergantung dosis, degenerasi vakuoler dan infiltrasi sel radang (Chen *et al*, 2006).

INH menimbulkan kerusakan hepar melalui jalur idiosinkratik yang dapat melibatkan reaksi hipersensitivitas diperantarai sistem imun (Kaplowitz, 2006). INH merupakan inhibitor enzim sitokrom P-450 yang mengkatalisis fase I atau reaksi hidrosilasi obat. Gangguan pada fase ini dapat menghasilkan produk metabolit antara yang jauh lebih toksik dari zat asal dan dapat menyebabkan kerusakan sel hepar akut (Mehta *et al*, 2007).

Rifampisin menimbulkan kerusakan hepar melalui jalur idiosinkratik. Rifampisin merupakan induktor aktivitas enzim sitokrom P-450 (Mehta *et al*, 2007). Keterlibatan rifampisin pada aktivitas sitokrom P-450 ini mempengaruhi homeostasis kalsium. Jalur lain yang bertanggung jawab pada kerusakan hepar akibat rifampisin adalah melalui mekanisme stres oksidatif dimana terjadi peningkatan lipid peroksidase. Penggunaan kombinasi INH dan rifampisin potensial meningkatkan resiko kerusakan hepar. Rifampisin meningkatkan toksisitas INH melalui induksi sitokrom P-450 karena asetil-INH dari INH diubah menjadi monoasetil hidrazin yang dikatalisis oleh sitokrom P-450 menjadi zat hepatotoksik lain (Chen *et al*, 2006).

1.8 Penelitian Mengenai Efek Hepatoprotektor

1.8.1 Hasil penelitian efek hepatoprotektor ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*)

Telah dilakukan penelitian oleh Susanto dkk (2014) untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L*) terhadap aktivitas AST dan ALT pada tikus putih yang diinduksi isoniazid. Pada penelitian

ini subjek dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif dengan diet pakan standar, kontrol positif dengan induksi isoniazid dan kelompok perlakuan dengan isoniazid dan ekstrak kulit manggis dosis 20; 40; dan 80 mg/100gBB/hari. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak kulit manggis mempunyai efek terhadap aktivitas AST dan ALT secara bermakna mulai dari dosis 20 mg/100gBB dan didapatkan hasil terbaik pada dosis 80 mg/100gBB.

Ekstrak kulit manggis mengandung berbagai senyawa aktif yang mempunyai potensi besar sebagai alternatif dari pengobatan. Diantara berbagai senyawa aktif yang terkandung adalah xanthon yaitu *α-mangostin* dan *γ-mangostin* serta flavonoid yaitu antosianin yang memiliki potensi antioksidan dan antiinflamasi yang dicurigai mempunyai peran dalam meminimalisir terjadinya kerusakan sel hepatosit hepar (Susanto dkk, 2014).

Jung *et al.* (2006) dalam penelitiannya, senyawa xanthon dari kulit manggis dapat menghambat DMBA dimana isolat aktif yang diperoleh bahwa senyawa yang dominan dalam menghambat adalah *α-mangostin* dan *γ-mangostin*. Supiyanti (2010) mengatakan bahwa salah satu senyawa flavonoid dalam kulit buah manggis adalah antosianin yang berperan sebagai antioksidan.

Mekanisme dari senyawa xanthon dan flavonoid dalam ekstrak etanol kulit manggis tidak hanya melalui penetralan dari radikal bebas, namun juga dengan mencegah terjadinya *Mitochondria Permeability Transition* (MPT) dengan cepat (melalui penguraian ROS dan peningkatan aktivitas antioksidan endogen tubuh) serta menekan produksi *pro-inflammatory sitokin* yang mempunyai peranan dalam

mekanisme terjadinya kerusakan sel hepatosit hepar (hepatotoksik) (Susanto dkk, 2014).

1.8.2 Hasil penelitian efek hepatoprotektor ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

Telah dilakukan penelitian oleh Candra (2013) untuk mengetahui pengaruh pemberian temulawak dalam mempengaruhi kerja hati berdasarkan nilai SGOT dan SGPT pada ayam pedaging yang diinduksi parasetamol. Hewan percobaan yang digunakan sebanyak 25 ekor ayam boiler. Hewan diberikan parasetamol 1350 mg/kgBB selama 7 hari kemudian dilakukan pemeriksaan SGOT dan SGPT. Setelah itu hewan diberikan temulawak 500 mg/kgBB selama 7 hari. Pada akhir pemeliharaan dilakukan pengujian SGOT dan SGPT.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian parasetamol selama 7 hari memberikan kontribusi pada peningkatan rata-rata SGOT dari 129,6 menjadi 169,6 demikian juga dengan nilai rata-rata SGPT yang meningkat dari 58,6 menjadi 68 setelah 7 hari mengonsumsi parasetamol (Candra, 2013).

Pemberian temulawak mampu menurunkan nilai SGOT rata-rata 31 dan SGPT 9,3. Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan hati akibat konsumsi parasetamol mampu diperbaiki dengan pemberian temulawak. Selisih kadar SGOT dan SGPT setelah pemberian parasetamol bernilai positif artinya pemberian parasetamol mampu memberikan efek kerusakan hati ayam (Candra, 2013).

Temulawak mengandung senyawa kurkumin. Kurkumin pada kunyit mempunyai efek anti peradangan, antioksidan, antibakteri, imunostimulan,

kolagogum, hipolipidemik, hepatoprotektor, dan tonikum. Senyawa kurkumin ini diduga mampu melindungi sel-sel hati dari bahan toksik. Sehingga dapat disimpulkan bahwa temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dapat melindungi sel-sel hati dari zat-zat toksik (Candra, 2013).

