

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Klasifikasi dan Deskripsi Remis (*Corbicula javanica* Mousson)

Remis (*Corbicula javanica* Mousson) merupakan sekelompok kerang-kerangan kecil yang hidup di dasar perairan. Remis (*Corbicula javanica* Mousson) termasuk molusca yang hidup di air tawar (sungai, danau, kolam dan sawah) yang airnya mengalir. Bila air tidak mengalir remis akan mati. Remis (*Corbicula javanica* Mousson) juga merupakan salah satu komponen penting dalam ekosistem perairan baik sebagai komponen rantai makanan, maupun sebagai indikator pemantauan kualitas perairan. Remis memiliki sifat hidup relatif menetap meskipun kualitas air tidak mengalami perubahan, menghuni habitat dalam jangkauan luas dengan berbagai kondisi kualitas perairan, masa hidup yang cukup lama (Darmawanti, 2004: 82-83; Junaidi dkk, 2010: 3). Klasifikasi remis menurut Jutting (1953) adalah sebagai berikut:

Filum	: Mollusca
Kelas	: Bivalvia/Pelecypoda
Ordo	: Veneroida
Famili	: Corbiculidae
Genus	: <i>Corbicula</i>
Spesies	: <i>Corbicula javanica</i> (Mousson, 1849)
Sinonim	: <i>Corbicula gracilis</i> Prime, 1862
Nama Umum	: Kerang Remis, Remis (Indonesia), Java Clam (English)

Moluska adalah hewan yang bertubuh lunak (dari kata latin *molluscus*, lunak), namun sebagian besar menyekresikan cangkang pelindung keras yang terbuat dari kalsium karbonat. Secara anatomi, hampir semua moluska terbagi menjadi tiga bagian, yaitu kaki, mantel dan massa visceral. Rongga mantel luas dan insang biasanya sangat besar karena selain berfungsi sebagai alat pernafasan juga berfungsi sebagai pengumpul makanan. Massa visceral pada tubuh kerang merupakan kumpulan organ-organ bagian dalam, seperti insang, perut, gonad, anus dan organ penting lainnya. Remis mempunyai cangkang yang kuat dan simetris, bentuk cangkang agak bundar atau memanjang. Permukaan periostrakum agak licin, bagian dalam berwarna putih dan bagian luar berwarna abu-abu kecoklatan. Remis hidup dengan cara membenamkan diri dalam substrat. Lebar cangkang dapat mencapai 3-4 cm (Campbell and Reece, 2008: 250; Suwignyo dkk, 2005).



Gambar I.1 Morfologi remis (Sumber: Anonim, 2010)

Moluska dari kelas Bivalvia mencakup banyak spesies kima, kerang, tiram dan remis. Bivalvia memiliki cangkang yang terbagi menjadi dua belahan. Kedua belahan itu dihubungkan oleh engsel pada garis tengah dorsal, dan otot-otot aduktor yang kuat mengatupkan kedua cangkang rapat-rapat untuk melindungi tubuh hewan yang lunak. Bivalvia tidak memiliki kepala yang jelas, dan

radualnya telah hilang. Beberapa bivalvia memiliki mata dan tentakel-tentakel pengindra di sepanjang tepi ruang mantelnya (Campbell and Reece, 2008: 252).

1.2. Kandungan Senyawa pada Remis (*Corbicula javanica* Mousson)

Komposisi kimia dari bahan pangan penting untuk diketahui jumlahnya agar pemenuhan kebutuhan gizi dalam tubuh dapat terpenuhi secara tepat. Remis (*Corbicula javanica* Mousson) merupakan bahan pangan hasil perikanan yang dapat dikonsumsi sehingga perlu dilakukan analisis komposisi kimia. Analisis komposisi kimia pada remis (*Corbicula javanica* Mousson) diantaranya kandungan air, protein, abu, dan lemak. Komposisi kimia kerang sangat beraneka ragam, hal ini tergantung dari spesies, jenis kelamin, umur, musim, dan habitat (Winarno, 2002). Kandungan gizi remis dapat dilihat pada Tabel I.1

Tabel I.1 Kandungan gizi remis (Ozalp and Karakarya, 2009: 275)

Komponen	Jumlah (%)
Air	79,51
Abu	1,16
Lemak	1,51
Protein	10,80

Salah satu zat gizi yang dibutuhkan tubuh adalah mineral. Mineral memegang peranan penting dalam pemeliharaan fungsi tubuh baik pada tingkat sel, jaringan, organ, maupun fungsi tubuh secara keseluruhan. Mineral juga berperan dalam berbagai tahap metabolisme terutama sebagai kofaktor dalam aktivitas enzim-enzim. Kekurangan mineral dapat menyebabkan gangguan kesehatan seperti anemia, gondok, osteoporosis dan osteomalasia. Pemenuhan kebutuhan mineral

pada manusia diperoleh dengan cara mengonsumsi bahan pangan baik yang berasal dari tumbuhan (mineral nabati) maupun hewan (mineral hewani) (Almatsier, 2006).

Tabel I.2 Komposisi Mineral Remis (Salamah dkk, 2012: 78)

Komposisi Mineral	Nilai (mg/100 g basis kering)			
	Segar	Kukus	Rebus	Rebus garam
Mineral makro				
Kalsium	2183,81	1512,41	1442,3	1678,08
Natrium	521,20	287,43	272,64	564,04
Kalium	465,01	262,85	183,27	305,34
Fospor	1098,44	604,22	566,31	677,05
Magnesium	261,49	135,89	118,81	225,86
Mineral mikro				
Besi	61,76	59,39	54,51	51,88
Seng	35,50	18,17	19,05	15,76
Selenium	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Tembaga	<0,015	<0,015	<0,015	<0,015

1.3. Hati Sebagai Suatu Organ

Hati adalah organ tersendiri dan berbagai fungsinya tersebut saling berkaitan satu sama lain. Hal ini terbukti pada kelainan klinis hati karena banyak fungsinya terganggu secara bersamaan dalam berbagai kombinasi, bergantung pada sifat asli gangguannya (Guyton, 1997: 1103).

Hati juga dapat dimasukkan dalam sistem pengeluaran atau pembuangan karena di dalam sel-sel hati, zat-zat yang beracun ditawarkan untuk diangkut ke alat pembuangannya. Kalau fungsi hati terganggu, maka sistem pembuangannya pun akan terganggu pula (Irianto, 2004: 222).

1.3.1. Anatomi fisiologi hati

Unit fungsional dasar hati adalah lobulus hati, yang berbentuk silindris dengan panjang beberapa milimeter dan berdiameter 0,8 sampai 2 milimeter. Hati manusia berisi 50.0000 sampai 100.000 lobulus). Hati mempunyai berat sekitar 1,3 kg atau 2% berat badan orang dewasa dengan ukuran 12-15cm (Guyton, 1997: 1103; Price and Wilson, 2006).

Hati adalah kelenjar terbesar yang terdapat didalam tubuh kita, yang letaknya di rongga perut sebelah kanan atas, di bawah sekat rongga badan atau diafragma. Hati secara luas dilindungi oleh iga-iga. Hati terbagi dalam dua belahan utama, kanan dan kiri. Permukaan atas berbentuk cembung dan terletak di bawah diafragma, permukaan bawah tidak rata dan memperlihatkan lekukan, disebut fisura transversus. Permukaannya dilintasi oleh berbagai pembuluh darah yang masuk keluar hati. Fisura longitudinal memisahkan belahan kanan dan kiri di permukaan bawah, sedangkan ligamen falsiformis melakukan hal yang sama dari permukaan hati (Irianto, 2004: 222).

Jika jaringan hati dipotong melintang akan terlihat (dengan pengamatan mikroskopis) setiap lobulus berbentuk segi enam. Di tengah lobulus terdapat pembuluh darah. Setiap lobus hati terbagi menjadi struktur-struktur yang disebut lobulus, yang merupakan unit mikroskopis dan fungsional organ. Lobulus hati membentuk masa poligonal prismatis jaringan hati dengan ukuran sekitar 0,7-2mm. Lobulus sendiri dibentuk terutama dari banyak lempeng sel hepar yang memancar secara sentrifugal dari vena sentralis seperti jeruji roda. Masing-masing lempeng hepar tebalnya satu sampai dua sel, dan diantara sel yang berdekatan

terdapat *kanikuli biliaris* kecil yang mengalir ke *duktus biliaris* di dalam septum fibrosa yang memisahkan lobulus hati yang berdekatan (Guyton, 1997: 1103; Junqueira and Carneiro, 1988).

Hati mempunyai dua jenis persediaan darah, yaitu yang datang melalui arteri hepatica dan yang melalui vena porta. Terdapat empat pembuluh darah utama yang menjelajahi seluruh hati, dua yang masuk, yaitu: arteri hepatica dan vena porta, dan dua yang keluar, yaitu: vena hepatica dan saluran empedu. Pembuluh-pembuluh darah pada hati adalah (Irianto, 2004: 223):

- a. Arteri hepatica. Yang keluar dari aorta dan memberikan seperlima darahnya kepada hati. Darah ini mempunyai kejenuhan oksigen 95-100%.
- b. Vena porta. Yang terbentuk dari lienalis dan vena mensesitika superior, menghantarkan 4/5 darah ke hati. Darah ini mempunyai kejenuhan oksigen hanya 70%, sebab beberapa oksigen telah diambil oleh limfa dan usus. Darah vena porta ini membawa kepada hati zat makanan yang telah diserap oleh mukosa usus halus.
- c. Vena hepatica. Mengembalikan darah dari hati ke vena cava inferior. Di dalam vena hepatica tidak terdapat katup.
- d. Saluran empedu. Terbentuk dari penyatuan kapiler-kapiler empedu yang mengumpulkan empedu dari sel hati.

1.3.2. Fungsi hati

Hati mempunyai suplai darah yang besar (1-1,5 liter per menit). Hati sangat penting untuk mempertahankan hidup dan berperan dalam hampir setiap fungsi metabolik tubuh terutama yang bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktivitas berbeda. Fungsi dasar hati dapat dibagi menjadi fungsi vaskular untuk

menyaring darah, fungsi metabolisme yang berhubungan dengan sebagian besar sistem metabolisme tubuh, dan fungsi sekresi dan ekskresi yang berperan membentuk empedu yang mengalir melalui saluran empedu ke saluran pencernaan (Gibson, 2002: 176; Price and Wilson, 2006; Guyton, 1997: 1105).

Metabolisme adalah istilah untuk menunjukkan perubahan-perubahan kimiawi yang terjadi di dalam tubuh untuk pelaksanaan berbagai fungsi vitalnya. Hati merupakan tempat pengolahan terbesar dalam tubuh dalam hal bahwa pengantar metabolisme, artinya, ia mengubah zat makanan yang diserap dari usus dan disimpan di suatu tempat di dalam tubuh, guna dibuat sesuai untuk pemakaiannya dalam jaringan. Hati juga mengubah zat buangan (sampah) dan bahan racun agar mudah diekskresikan ke dalam empedu dan air kemih (*urine*) (Irianto, 2004: 222).

Sel hepar semuanya merupakan suatu kolam reaktan kimia besar dengan laju metabolisme yang tinggi, saling memberikan substrat dan energi dari satu sistem metabolisme ke sistem yang lain, mengolah dan mensintesis berbagai zat yang diangkut ke daerah tubuh lainnya, dan melakukan berbagai fungsi metabolisme lain. Hati berperan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, protein dan detoksifikasi (Guyton, 1997: 1105).

Dalam metabolisme karbohidrat hepar melakukan fungsi spesifik seperti menyimpan glikogen, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat. Karena dirangsang oleh kerja suatu enzim, maka sel hati menghasilkan glikogen, yaitu zat tepung hewani, dari konsentrasi

glukosa yang diambil dari makanan karbohidrat. Zat ini disimpan sementara oleh sel hati dan diubah kembali menjadi glukosa oleh kerja enzim bila diperlukan oleh jaringan tubuh. Karena fungsi ini, maka hati membantu supaya kadar gula yang normal dalam darah, yaitu 80-100 mg glukosa setiap 100 cc darah dapat dipertahankan. Akan tetapi, fungsi ini dikendalikan oleh sekresi dari pankreas, yaitu insulin. Hati juga dapat mengubah asam amino menjadi glukosa (Guyton, 1997: 1105-1106; Irianto, 2004: 223)

Dalam metabolisme protein sebagai tambahan bagi fungsi sintesisnya hati adalah organ katabolisme protein. Urea disekresi oleh hati ke dalam plasma untuk dikeluarkan melalui ginjal. Sebagian besar degradasi asam aminp dimulai di dalam hati melalui proses deaminasi. Amonia yang dihasilkan kemudian disintesis menjadi urea dan di eksresikan oleh ginjal dan usus (Price and Wilson, 2006; Chandrasoma and Taylor, 2006).

Hati merupakan sumber albumin plasma, globulin dan banyak protein. Protein-protein tersebut disintesis di dalam retikulum endoplasma. Berbeda dengan sel-sel kelenjar lain, hepatosit tidak menyimpan protein dalam sitoplasmanya tetapi secara lambat mengeluarkan protein yang telah disintesisnya dalam darah. Sekitar 5% protein yang dikeluarkan hati dihasilkan oleh sel-sel sistem makrofag (Kupffer), dan sisanya dihasilkan oleh hepatosit. Disamping sintesis protein hati juga berperan dalam sekresi empedu, bilirubin dan transport beberapa zat warna (Junquiera and Carneiro, 1988).

Berbagai fungsi metabolik hati yang lain adalah penyimpanan vitamin. Hepar mempunyai kecenderungan tertentu untuk menyimpan vitamin dan telah

lama diketahui sebagai sumber vitamin tertentu yang baik untuk pengobatan. Vitamin tunggal yang paling banyak disimpan dalam hati adalah vitamin A, tetapi sejumlah besar vitamin dan vitamin B12 juga disimpan secara normal (Guyton, 1997: 1107).

Hati juga mempunyai fungsi yang amat penting yang bersangkutan dengan “isi normal darah”, sebab hati membentuk sel darah merah (eritrosit) pada masa hidup janin, hati sebagian berperan dalam penghancuran sel darah merah, hati menyimpan hematin yang dibutuhkan untuk penyempurnaan sel darah merah baru, hati membuat sebagian besar protein plasma, hati membersihkan bilirubin dari darah dan hati berkenan dengan penghasilan protombin dan fibrinogen yang penting untuk penggumpalan darah (Irianto, 2004: 224).

Hal yang tak kalah penting yaitu hati berperan dalam proses pengeluaran atau ekskresi obat-obatan, hormon dan zat lain oleh hati. Medium kimia yang aktif dari hati dikenal kemampuannya dalam detoksikasi atau ekskresi berbagai obat-obatan, meliputi sulfonamid, penisilin, ampisilin, dan eritromisin ke dalam empedu. Dengan cara yang sama, beberapa hormon yang disekskresi oleh kelenjar endokrin diekskresi atau dihambat secara kimia oleh hati, meliputi tiroksin dan terutama semua hormon steroid seperti estrogen, kortisol, dan aldosteron. Kerusakan hati seringkali dapat mengakibatkan penimbunan yang berlebihan dari satu atau lebih hormon ini dalam cairan tubuh dan oleh karena itu dapat menyebabkan aktivitas berlebihan dari sistem hormon (Guyton, 1997: 1107).

Dalam mekanisme detoksifikasi, hati berperan sangat penting, fungsi detoksifikasi dilakukan oleh enzim-enzim hati melalui proses oksidasi, reduksi,

hidrolisis dan konjugasi, serta mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak berbahaya bagi tubuh. Zat-zat endogen (seperti indol, skatol, dan fenol) dan zat-zat eksogen (obat-obatan) didetoksifikasi oleh hati dengan mekanisme beragam. Enzim-enzim yang berperan dalam proses detoksifikasi ini diduga terutama terdapat dalam retikulum endoplasma, diantaranya adalah glukoronil transferase yang berperan dalam banyak metabolisme obat. Secara umum metabolisme obat dalam tubuh dibagi menjadi dua fase, yaitu fase fungsionalisasi yang meliputi reaksi oksidasi, reduksi, hidrolisis, hidrasi, detioasetilasi, dan isomerasi, serta fase dua yang meliputi reaksi glukonidasi, sulfasi, metilasi, asetilasi, serta konjugasi dan kondensasi (Junqueira and Carneiro, 1998).

1.3.3. Kerusakan hati

Hati mudah mengalami cedera karena pengaruh merusak proses metabolik, toksik, mikroba, sirkulasi, dan neoplastik tertentu. Hati merupakan organ pertama setelah saluran pencernaan yang terpapar oleh bahan-bahan yang bersifat toksik. Sebagai organ detoksifikasi hati sangat rentan oleh serangan radikal-radikal bebas. Proses detoksifikasi memungkinkan terbentuknya senyawa-senyawa yang lebih toksik dibanding senyawa asalnya (Robbins, 2007: 664; Dewi, 2007).

Obat penginduksi kerusakan hati merupakan bentuk patofisiologis klinik adanya kerusakan hati oleh obat atau senyawa asing lainnya. Mekanisme kerusakan hati secara khusus yaitu stimulasi autoimun, reaksi idiosinkratik, gangguan homeostatis kalsium dan kerusakan membrane sel, aktivitas metabolit oleh enzim sitokrom P-450, stimulasi apoptosis, kerusakan mitokondria, dan neoplastis hati. Jenis kerusakan hati yang disebabkan oleh obat-obat penginduksi

penyakit hati yaitu perlemakan hati, nekrosis hati, kolestatis, kerusakan vascular dan hepatitis yang mirip hepatitis viral. Obat-obat penginduksi penyakit hati diantaranya adalah asetaminofen, kloramfenikol, omeprazol dan isoniazid (Abdullah, 2012).

Pajanan terhadap suatu toksin atau obat harus dimasukkan dalam diagnosis banding semua bentuk penyakit hati. Kerusakan dapat disebabkan oleh toksisitas obat secara langsung konversi hepatic suatu xenobiotik menjadi toksin aktif, dan atau cedera karena mekanisme imun. Kerusakan dapat terjadi segera atau setelah beberapa minggu sampai beberapa bulan. Kemudian dapat berbentuk nekrosis hepatosit, kolestasis, atau timbulnya disfungsi hati secara perlahan-lahan. Hepatitis kronik yang diinduksi obat secara klinis dan histologis tidak dapat dibedakan dari hepatitis kronik virus (Robbinset *al*, 2007: 685).

Kerusakan hati dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe yaitu, perlemakan hati (*steatosis*), nekrosis hati, kolestasis, dan sirosis. Perlemakan hati adalah keadaan hati yang mengandung lemak lebih dari 5 %. Beberapa toksikan (seperti tetrasiklin) dapat menyebabkan butiran lemak dalam sel hati, sedangkan toksikan lainnya (etanol) menyebabkan butiran lemak yang besar sehingga menggantikan sel hati. Pada peminum alkohol kronik, lipid tertimbun dalam droplet *makrovesikuler* dan menggeser inti sel. Pertama-tama perlemakan dapat mengenai seluruh lobul sesuai perjalanan waktu. Hati membesar dan lunak serta berwarna kuning. Fibrosis sedikit atau tidak ada, tetapi hal ini dapat terjadi. Mekanisme umum kerusakan hati tipe ini adalah rusaknya pelepasan trigliserida

dari hati ke plasma, sehingga terjadi penimbunan lemak dalam sel hati (Lu, 2006: 208-213; Robbins *et al*, 2007: 685)

Nekrosis hati adalah kematian hepatosit. Nekrosis merupakan manifestasi toksik yang sangat berbahaya, tetapi tidak selalu kritis karena sel hati mempunyai kemampuan pertumbuhan yang luar biasa. Cadangan fungsi hati yang sangat besar dapat menutupi dampak kerusakan hati pada tahap dini. Banyak obat-obatan yang menyebabkan nekrosis hati. Asetaminofen merupakan contoh obat yang dapat menyebabkan nekrosis hati. Asetaminofen secara normal dimetabolisme oleh sistem glutathion reduktase. Pada dosis berlebih glutathion menjadi jenuh dan jalur metabolisme alternatif (sistem P₄₅₀) menghasilkan bahan toksik. Bahan toksik (NAPQI) inilah yang dapat menyebabkan nekrosis hati (Lu, 2006: 210; Robbins *et al*, 2007: 665; Chandrasoma and Taylor, 2006).

Kolestasis terjadi karena penimbunan pigmen empedu di dalam parenkim hati. Pelebaran kanikuli bilier, degenerasi *foamy* hepatosit, fagositosis empedu oleh sel Kupffer. Dengan adanya obstruksi bilier, saluran portal memperlihatkan pelebaran dan proliferasi saluran bilier, edema, neutrofil periduktuler. Obstruksi berkepanjangan menyebabkan fibrosis pembuluh portal dan akhirnya sirosis. Fokus-fokus nekrotik parenkim dapat menyatu membentuk danau empedu (Robbins *et al*, 2007: 669).

Tabel I.3 Efek toksikan pada organel sub sel hati (Lu, 2006: 2009)

Organel	Fungsi	Efek	Contoh Toksikan
Membran sel	Pemasukan, sekresi	Kebocoran enzim	Faloidin
Inti sel	Kontrol sel	Mutasi	Aflatoksin, berilium, dimetil nitrosamin
Mitochondria	Respirasi sel	Bengkak	CCl ₄ , Dimetil nitrosamin, fosfor
Lisosom	Penyimpanan	Akumulasi	Berilium, Ccl ₄ , fosfor
Retikulum E.	Sintesa	Degranulasi, proliferasi	CCl ₄ , dimetrit nirtosamin, fosfor
Kanalikuli empedu	Sekresi empedu	Dilatasi	Litokolat, taurokolat
Peroksisom	Oksidasi	Proliferasi	Triclor etilen, lemak tinggi

1.4. Deteksi Fungsi Hati

Hati merupakan organ penting dalam proses metabolisme, detoksifikasi maupun inaktivasi obat atau senyawa beracun lainnya seperti radikal bebas, sehingga dapat dikatakan hati mempunyai fungsi pertahanan dan pelindung bagi tubuh. Karena hati memerankan berbagai fungsi metabolik, maka banyak pula metode yang digunakan untuk mendeteksi fungsi hati tersebut. Lebih dari 100 jenis uji yang diterapkan untuk mengukur faal hati, namun sebenarnya hanya beberapa uji saja yang benar-benar dapat mengukur faal hati. Diantaranya jenis uji tersebut tidak ada uji tunggal yang efektif mengukur faal hati secara keseluruhan (Satyawirawan dan Suryaatmaja, 1983: 20-23).

Beberapa uji pemeriksaan biokimia hati yang sering dilakukan meliputi serum transaminase, LDH (lactat dehydrogenase), alkalin fosfatase, GGT (gamma

glutamyl transpeptidase), LAP (leucine amino peptidase), bilirubin serum, asam empedu, albumin dan globulin serum, TTT (thymol turbidity test), waktu protrombin, serta alfa fetoprotein (Lu, 2006: 216-217).

Analisis enzim digunakan untuk membantu dalam diagnosis dan pengobatan penyakit. Secara khusus, enzim yang disintesis dalam organel seluler melaksanakan fungsinya dalam sel dan dilepaskan ke dalam cairan tubuh ketika sel-sel menjadi sakit. Dengan demikian, peningkatan aktivitas enzim bila dibandingkan dengan berbagai referensi dapat menunjukkan perubahan patologi dalam beberapa jenis sel dan jaringan (Arneson, 2007: 244).

Tingkat aktivitas enzim dalam cairan tubuh dapat mencerminkan kebocoran dari sel karena cedera seluler, atau perubahan tingkat produksi enzim atau induksi enzim yang sebenarnya karena metabolik atau genetik atau proliferasi neoplasma. Enzim lain menurun dengan cepat beredar karena inaktivasi atau metabolisme. Kegunaan klinis aktivitas enzim dalam hubungan dengan jaringan tanda-tanda klinis yang spesifik patologi dan ditingkatkan ketika aktivitas enzim meningkat dengan cepat setelah terjadinya gangguan dan tetap tinggi untuk jangka waktu yang cukup, terutama ketika tanda-tanda klinis dan gejala lain tidak cukup untuk memberikan diagnosis. (Arneson, 2007: 244)

Aminotransferase adalah enzim-enzim yang mengkatalisis pemindahan reversibel satu gugus amino antara suatu asam amino dan suatu asam alfa-keto disebut aminotransferase atau transaminase. Dua aminotransferase yang sering diukur adalah alanin-aminotransferase (ALT) yang dahulu disebut glutamat-piruvat transaminase (GPT) dan aspartat-aminotransferase yang dahulu disebut

glutamat-oksoasetat transaminase (GOT). Baik ALT maupun AST memerlukan piridoksal fosfat (Vitamin B6) sebagai kofaktor. Zat ini sering ditambahkan ke reagen pemeriksaan untuk meningkatkan pengukuran enzim-enzim ini seandainya terjadi defisiensi B6 (misal, hemodialisis, malnutrisi) (Sacheret *al*,2004: 352).

Aminotransferase tersebar luas di tubuh, tetapi terutama banyak dijumpai di hati, karena peran penting organ ini dalam sintesis protein dan dalam menyalurkan asam-asam amino ke jalur-jalur biokimiawi lain. Hepatosit pada dasarnya adalah satu-satunya sel dengan konsentrasi ALT yang tinggi, sedangkan ginjal, jantung dan otot rangka mengandung kadar sedang. ALT dalam jumlah lebih sedikit dijumpai di pankreas, limpa, paru dan eritrosit. Dengan demikian ALT serum memiliki spesifisitas yang relatif tinggi untuk kerusakan hati. Sejumlah besar AST terdapat di hati, miokardium dan otot rangka; eritrosit juga memiliki AST dalam jumlah sedang. Hepatosit mengandung AST tiga sampai empat kali lebih banyak daripada ALT (Sacheret *al*,2004: 352).

Kerusakan jaringan dapat melepaskan berbagai jenis enzim berdasarkan lokasi mereka. Misalnya peradangan ringan hati reversibel meningkatkan permeabilitas membran sel dan melepaskan enzim sitoplasma seperti laktat dehidrogenase (LD), alkaline phosphatase (ALP), ALT, dan AST, sementara kematian seluler (nekrosis) akan merilis sumber mitochondrial dari ALT dan AST.⁹ Distribusi enzim ini dalam jenis tertentu dari jaringan hati bervariasi. ALP dan GGT lebih terkonsentrasi di dalam saluran empedu atau jaringan dari saluran-saluran kecil (kanalikuli), sedangkan AST, ALT, dan LD yang ditemukan terutama dalam struktural (parenkim) sel hati (Arneson, 2007: 244-245).

Beberapa bentuk dari enzyms, disebut isoenzim, didistribusikan di beberapa jenis jaringan yang berbeda. Misalnya, ALP ditemukan dalam jaringan hepatobilier tetapi juga ditemukan pada semua membran sitoplasma dari semua sel tubuh, terutama dalam osteoblas (boneforming sel), mukosa usus, plasenta, dan tubulus ginjal (Arneson, 2007: 244-245).

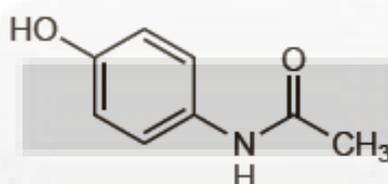
Pengukuran kadar ALT ini terdiri dari serangkaian reaksi enzimatik dengan menggunakan laktat dehidrogenase sebagai enzim indikator. Terjadi proses katalisasi oleh enzim alanin aminotransferase pada proses pemindahan gugus amino dari alanin ke asam alfa ketoglutarat sehingga terbentuk senyawa piruvat dan glutamat. Perubahan absorbansi pada panjang gelombang 340nm diukur secara kontinyu berbanding lurus dengan aktivitas ALT (Calbreath, 1992: 191).

1.5. Parasetamol dan CMC-Na

1.5.1 Parasetamol

Parasetamol merupakan contoh obat analgetika perifer. Obat-obat analgetika perifer ini mampu meringankan atau menghilangkan rasa nyeri tanpa mempengaruhi sistem saraf pusat atau menurunkan kesadaran, juga tidak menimbulkan ketagihan. Kebanyakan zat ini juga berdaya antipiretis dan/atau anti radang. Oleh karena itu tidak hanya digunakan sebagai obat anti nyeri, melainkan juga pada demam (infeksi virus/kuman, selesma, pilek) dan pada peradangan seperti rematik dan encok (Tjay dan Rahardja, 2007: 314).

Parasetamol atau asetaminofen merupakan metabolik fenasetin dengan aktivitas antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. Rumus kimia parasetamol adalah $C_8H_9NO_2$ dengan berat molekul 151,16 g/mol, berdensitas 1,263 g/cm³, dengan titik didih 169° C, dan mempunyai kelarutan dalam air 0,1-0,5 g/100ml pada suhu 20° C. Parasetamol memiliki cincin benzena dengan satu gugus hidroksil dan satu atom nitrogen pada gugus amida (Syarif dkk, 2007: 237).



Gambar I.2 Struktur parasetamol (Pharmaceutical press, 2009: 108)

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat protein plasma. Obat ini dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian asetaminofen (80%) dikonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Selain itu parasetamol juga mengalami hidroksilasi. Metabolit hasil hidroksilasi ini dapat menimbulkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit. Obat ini dieksresikan melalui ginjal. Metabolisme melalui sitokrom P₄₅₀ akan menghasilkan N-acetyl-p-benzo-quinone-imine (NAPQI). NAPQI bersifat lebih reaktif dibanding parasetamol (Syarif dkk, 2007: 238; Suarsana, 2005).

Akibat dosis toksik parasetamol yang paling serius ialah nekrosis hati. Hepatotoksisitas dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 gram (200-250 mg/kgBB) parasetamol. Kerusakan hati terjadi bukan karena interaksi parasetamol dengan hati tetapi antara hasil metabolik parasetamol N-acetyl-p-benzo-quinone-imine (NAPQI) dengan sel-sel hati. Gejala pada hari pertama keracunan akut parasetamol belum mencerminkan bahaya yang mengancam. Anoreksia, mual dan muntah serta sakit perut terjadi dalam 24 jam pertama dan berlangsung selama seminggu atau lebih. Gangguan hepar dapat terjadi pada hari kedua, dengan gejala peningkatan aktivitas serum transaminase, laktat dehidrogenase, kadar bilirubin serum serta pemanjangan masa protombin. Kerusakan hati dapat mengakibatkan enselofati, koma dan kematian (Syarifdkk, 2007: 238; Suarsana, 2005).

1.5.2 Preformulasi CMC-Na (Carboxy Methyl Cellulosum Natrium)

CMC-Na (Carboxy Methyl Cellulosum Natrium) adalah emulgator alam memiliki warna putih sampai krem, tidak berasa dan tidak berbau. Pemerian dari CMC-Na ini adalah berbentuk serbuk/granul, dengan kelarutan mudah terdispersi dalam air (dalam berbagai suhu), praktis tidak larut dalam aseton, etanol, eter dan toluene. CMC-Na memiliki titik lebur 227°C dalam keadaan terbakar 252°C, Pka/Pkbnya adalah 430, memiliki bobot jenis 0,78 g/cm³ dengan pH 7-9. Bersifat stabil meskipun bahan yang tidak higroskopik dalam bentuk larutan stabil pada pH 2 – 10, secara umum stabilitas dalam larutan berkisar pada pH 7-9. Tidak bercampur dengan asam kuat, logam seperti Alumunium presipitas terjadi pada pH<2 dan ketika tercampur dengan etanol (95%) P Na-CMC dapat membentuk kompleks dengan gelatin dan pectin.

1.6. Antioksidan dan Hepatoprotektor

Antioksidan adalah zat yang mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi, dimana dengan penghambatan proses oksidasi tersebut kerusakan oksidatif suatu target dapat dikurangi atau dihentikan. Ditinjau dari mekanismenya, antioksidan dapat dibagi menjadi antioksidan primer dan antioksidan sekunder. Antioksidan primer bereaksi dengan senyawa radikal dan atau mengubahnya menjadi produk yang stabil, sedangkan antioksidan sekunder mengurangi laju reaksi awal (tahap inisiasi) reaksi oksidasi (Gordon, 1990).

Antioksidan dapat berasal dari tubuh (endogen) maupun dari makanan (eksogen). Antioksidan dengan berat molekul kecil ditemukan didalam makanan seperti vitamin E, vitamin C, dan karotenoid. Antioksidan dapat disintesis di dalam sel seperti glutation, superoksida dismutase. Zat gizi memerankan peranan penting dalam menjaga pertahanan enzim tubuh terhadap radikal bebas. Beberapa mineral dilibatkan dalam susunan atau aktivitas enzim-enzim antioksidan tubuh (Tuminah, 2000: 49).

Tabel 1.4 Zat gizi dan antioksidan tubuh (Tuminah, 2000: 50)

Zat Gizi	Peranan terkait antioksidan tubuh
Besi	Hemoglobin, katalase, dan perbaikan fungsi mitokondria
Mn, Cu, Zn	Cu, Zn-SOD, eaeuoplasmin, stabilisasi struktur membran
Protein	Sintesis GSH, SOD, katalase, peroksidase, transport logam
Riboflavin	Glutation reduktase, perbaikan fungsi mitokondria, sintesis FMN, dan FAD
Vitamin E	Perlindungan terhadap oksidasi lipid, dan stabilisasi fungsi membran sel
Vitamin C	Hidroksilase, pengikatan nitrosamine, daur ulang antioksidan vitamin E
Karoten	Pembersih singlet O ₂ , pengikat radikal peroksil, penghambat peroksidasi lipid

Antioksidan mempunyai keterkaitan yang erat dengan kerusakan sel-sel hati. Fungsi fisiologis antioksidan adalah mencegah kerusakan komponen selular akibat radikal bebas, sedangkan produksi radikal bebas terjadi secara terus menerus di dalam sel. Keberadaan antioksidan dapat melindungi sel-sel hati dari senyawa-senyawa radikal baik yang berasal dari dalam tubuh maupun dari luar tubuh (Dewi, 2007).

Mekanisme proteksi senyawa-senyawa hepatoprotektor adalah dengan cara melindungi hati dari pengaruh radikal bebas. Toksikannya bersifat radikal bebas yang cenderung mengambil partikel atau menempel pada molekul lain sehingga menyebabkan ketidakstabilan bahkan kerusakan molekul tersebut. Kerusakan hati merupakan salah satu akibat dari serangan radikal bebas dalam tubuh. Antioksidan diperlukan oleh tubuh untuk menangkal bahaya radikal bebas yang dihasilkan oleh metabolisme tubuh maupun dari luar tubuh.

Aktivitas hepatoprotektor suatu senyawa atau komponen dapat diketahui dengan mengukur perubahan (penurunan) kadar SGOT dan SGPT yang merupakan enzim spesifik di dalam jaringan hati, dan pemeriksaan histopatologis hewan percobaan yang terpapar oleh senyawa hepatotoksik. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT darah menunjukkan adanya kerusakan jaringan hati (Arneson, 2007: 244).