

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Jamu

Jamu adalah obat tradisional Indonesia yang dibuat dari tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut, yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman (Harmanto, 2007 : 13).

1.1.1. Jamu Pegal Linu

Bahan-bahan yang sering digunakan pada jamu pegal yaitu rimpang jahe (*Zingiberis Rhizoma*), rimpang kunyit (*Curcuma domestica Rhizoma*), dan temulawak (*Curcumae Rhizoma*).

a. Rimpang Jahe (*Zingiberis Rhizoma*)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Chrusbasik (2005 : 689-692), rimpang jahe memiliki banyak aktivitas farmakologi diantaranya yaitu sebagai antitumor dan imunomodulator; antioksidatif; antimikroba dan antivirus; antiemetik; antiplatelet dan antiinflamasi; antipiretik dan efek analgesik. Selain itu, menurut Al-Nahain *et al* (2014: 2-5) konstituen yang terdapat dalam rimpang jahe juga memiliki aktivitas untuk penyakit *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis*.

Aktivitas konstituen rimpang jahe terhadap penyakit *rheumatoid arthritis* ditunjukkan oleh penghambatan pada makrofag berupa sitokin (IL-12, TNF- α , dan IL- β) dan pelepasan *chemokines* sehingga menurunkan inflamasi.

Efek lainnya yaitu analgesik dari ekstrak jahe juga dievaluasi pada 261 pasien dengan penyakit *osteoarthritis* pada lutut. Sebanyak 247 pasien (94,7%) mengklaim ekstrak tersebut dapat menurunkan rasa sakit. Konstituen yang terdapat dalam rimpang jahe yaitu gingerol dan gingerdione secara signifikan menunjukkan aktivitas analgesik dan aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme penghambatan sintesis prostaglandin. Selain itu, ditemukan juga konstituen dari 10-gingerol, 8-shogaol, dan 10-shogaol yang memiliki aktivitas antiinflamasi bekerja dengan menghambat COX-2 (Al-Nahain *et al*, 2014: 2-5).

b. Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica Rhizoma*)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Neha *et al* (2009: 305) ekstrak air rimpang kunyit pada dosis 200 mg/kg dan ekstrak alkohol pada dosis 100 dan 200 mg/kg rimpang kunyit memiliki aktivitas analgetik dengan mekanisme menekan produksi prostaglandin. Penelitian lain dilakukan oleh Krup *et al* (2013: 2) kandungan bisdimetilkurkumin yang terdapat pada kunyit menunjukkan penghambatan pada molekul-molekul yang berperan dalam proses inflamasi diantaranya fosfolipida, lipooksigenase, COX-2, leukotrien, tromboksan, prostaglandin, oksida nitrat, TNF- α , IL-12, dan lain sebagainya.

Jus segar dari kunyit juga dapat digunakan untuk penyakit gastrointestinal seperti antelmintik. Kandungan kurkumin dapat menghambat *nuclear factor* (NF)- κ B dan menurunkan produksi sitokin yang menghasilkan ameliorasi luka pada saluran pencernaan akibat induksi AINS pada tikus. Kandungan kurkumin juga dapat memperbaiki penyakit gastritis pada mukosa dan menurunkan perlekatan leukosit, dan produksi TNF- α setelah pemberian kurkumin. Rimpang kunyit juga

memiliki berbagai aktivitas farmakologi lain, diantaranya pada penyakit diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, Alzheimer's disease, kemoprotektif, hepatoprotektor, anti-kanker, dan anti-alergi (Krup *et al*, 2013: 1-2)

c. Rimpang Temulawak (*Curcuma Rhizoma*)

Terdapat berbagai aktivitas farmakologi dari temulawak antara lain sebagai antibakteri, protektif pada saluran pencernaan, hepatoprotektor, dan analgetik. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mangunwardoyo (2012: 71) temulawak berpotensi sebagai antibakteri yang ditunjukkan oleh daya hambat ekstrak air, etanol, dan diklorometan terhadap bakteri *Staphylococcus* dan *Streptococcus mutans*. Analisis temulawak ini dilakukan oleh Helen *et al* (2012: 637-639) menggunakan GC-MS yang diketahui mengandung xantorizol, kurkumin, monoterpen hidrokarbon, seskuiterpen, hidrokarbon dan lain sebagainya.

Selain itu, ekstrak daun temulawak juga memiliki aktivitas proteksi terhadap lesi pada gastrik yang diinduksi etanol. Penelitian lain, menunjukkan ekstrak etanol temulawak memiliki aktivitas proteksi terhadap hati dan dapat mencegah peningkatan aktivitas enzim hati. Ekstrak etanol temulawak juga menunjukkan efek analgesik pada tikus yang diinduksi rasa nyeri oleh formalin dengan cara menurunkan impuls nyeri ke otak (Rahim *et al*, 2014: 4 ; Devaraj *et al*, 2010: 2513; Devaraj, 2010: 2929)

1.1.2. Kriteria Jamu

Berdasarkan keputusan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) tentang ketentuan pokok pengelompokan dan penandaan obat bahan

alam Indonesia pada pasal 2 disebutkan bahwa jamu harus memenuhi kriteria aman sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan; klaim khasiat dibuktikan berdasarkan data empiris; dan memenuhi persyaratan mutu yang berlaku (Sampurno, 2004).

Selain itu, kriteria yang harus dipenuhi suatu obat tradisional termasuk jamu dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 007 Tahun 2012 tentang Registrasi Obat Tradisional terdapat pada pasal 7 dan 8. Pada pasal 7 obat tradisional dilarang mengandung etil alkohol lebih dari 1%, kecuali dalam bentuk sediaan tingtur yang pemakaiannya dengan pengenceran; bahan kimia obat yang merupakan hasil isolasi atau sintetik berkhasiat obat; narkotika atau psikotropika; dan / atau bahan lain yang berdasarkan pertimbangan kesehatan dan / atau berdasarkan penelitian membahayakan kesehatan. Kemudian dalam pasal 8, obat tradisional dilarang dibuat dan / atau diedarkan dalam bentuk sediaan intravaginal, tetes mata, parenteral, dan supositoria kecuali untuk wasir (Menkes RI, 2012: 6-7).

1.1.3 Bahan Kimia Obat pada Jamu

Menurut BPOM (2006) BKO yang sering ditambahkan pada jamu pegal linu diantaranya yaitu fenilbutason, antalgin, natrium diklofenak, piroksikam, parasetamol, prednison, dan deksametason. Penambahan BKO pada jamu bertentangan dengan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 007 tahun 2012 tentang Registrasi Obat Tradisional pada pasal 7 ayat 1 dimana obat tradisional dilarang mengandung salah satunya bahan kimia obat yang merupakan hasil isolasi atau sintetik berkhasiat obat. Berdasarkan data dari

BPOM (2010) pada tahun 2008, 2009, dan 2010 tercatat masing-masing 97, 99, dan 46 produk jamu yang mengandung BKO.

1.2. Nyeri

Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan (ancaman) kerusakan jaringan. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri, antara lain histamin, bradikin, leukotrien, dan prostaglandin. Mediator nyeri yang dikeluarkan menyebabkan perangsangan reseptor nyeri. Rangsang nyeri diterima oleh reseptor nyeri khusus yang merupakan ujung saraf bebas. Potensial aksi (impuls nosiseptis) yang terbentuk pada reseptor nyeri diteruskan melalui serabut aferen ke dalam akar dorsal sumsum tulang belakang, sumsum lanjutan dan otak tengah. Dari talamus impuls kemudian diteruskan ke pusat nyeri di otak besar, dimana impuls dinyatakan sebagai nyeri (Tjay dan Kirana, 2007: 312).

1.3. Antiinflamasi Nonsteroid (AINS)

AINS berkhasiat analgetis, antipiretis, serta antiradang. Cara kerja AINS yaitu menghambat enzim siklooksigenase dan secara langsung juga menghambat biosintesis prostaglandin dan tromboksan. Prostaglandin disintesa ketika membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimiawi, fisik atau mekanis, maka enzim fosfolipase diaktifkan untuk mengubah fosfolipida menjadi asam

arakidonat. Asam arakidonat tersebut sebagian diubah oleh enzim siklooksigenase menjadi endoperoksid siklik dan seterusnya menjadi prostasiklin, prostaglandin, dan tromboksan. Siklooksigenase terdiri dari dua iso-enzim yakni COX-1 dan COX-2. COX-1 terdapat di darah, ginjal, paru-paru, dan saluran cerna, sedangkan COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat di jaringan, tetapi dibentuk oleh sel-sel radang selama proses peradangan (Martindale, 2009: 1; Tjay dan Kirana, 2007: 327-328).

Toksisitas AINS menurut Paloucek dan Kevin (2007) dapat dilihat pada tabel berikut.

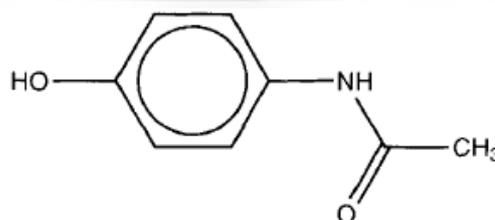
Tabel I.1 Presentasi Klinis dari Toksisitas AINS

Organ Sasaran	Akut	Kronis
Gastrointestinal	Sakit abdominal, mual, pendarahan, muntah	Enteropati, gastritis
Renal	Azotemia, gagal ginjal akut	Interstitial nefritis, nekrosis papila
Sistem saraf pusat	Koma, pusing, kejang, tinnitus	Psikosis
Hati	Peningkatan enzim transaminase	Peningkatan enzim transaminase, gagal hati
Hipersensitivitas	Meningitis, asma, <i>necrotizing fasciitis</i> , ruam	<i>Stevens-Johnson syndrom</i>

1.3.1. Parasetamol

a. Sifat Fisika dan Kimia Parasetamol

Dalam Farmakope Indonesia IV (1995: 649) parasetamol merupakan serbuk hablur, putih, tidak berbau, tidak berasa, dan rasa sedikit pahit. Parasetamol larut dalam air mendidih, dalam natrium hidroksida 1 N, dan mudah larut dalam etanol. Struktur kimia parasetamol ditunjukkan sebagai berikut:



Gambar I.1 Struktur Kimia Parasetamol (Ellis, 2002: 1)

b. Parasetamol sebagai Analgetik dan Toksisitasnya

Derivat asetanilida ini adalah metabolit dari fenasetin yang memiliki khasiat analgetis dan antipiretis, tetapi tidak antiradang. Mekanisme kerja parasetamol yaitu menghambat sintesis prostaglandin di otak tetapi aktivitasnya di perifer untuk menghambat prostaglandin sangat sedikit (Anderson, 2002: 16).

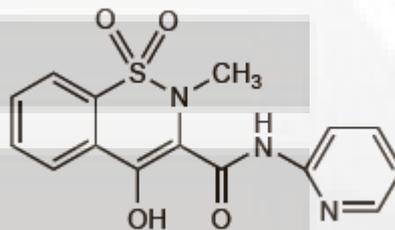
Parasetamol di metabolisme hampir semua di hati. Dimana lebih dari 90% di ubah menjadi bahan nontoksik konjugat glukuronida dan sulfat. Kurang dari 5% dieksresikan langsung melalui urin tanpa ada perubahan terlebih dahulu. Sisanya kurang lebih sebanyak 5% dioksidasi oleh berbagai enzim di sitokrom P-450 seperti enzim P4502E1, P4501A2, dan P4503A4. Metabolisme oleh enzim-enzim tersebut menghasilkan produk elektrofil reaktif yaitu N-acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI). Pada keadaan tersebut, NAPQI bergabung dengan glutathion berubah menjadi bentuk nontoksik konjugat *merkaptate* (Anker, 2007).

Penggunaan parasetamol pada dosis terapeutik biasanya dapat ditoleransi, namun adakalanya terjadi reaksi alergi dan ruam. Tetapi, ketika penggunaannya overdosis maka dibutuhkan glutathion melebihi jumlah normalnya. Apabila jumlah glutathion tidak mencukupi maka NAPQI reaktif dapat berikatan dengan makromolekul seluler yang mengandung sistein. Secara histokimia, ikatan NAPQI dengan golongan senyawa sisteinil sulfhidril dalam sentrilobular hepatic menunjukkan terbentuknya noda yang menyebabkan nekrosis hepatoselular. Dosis toksik parasetamol pada anak-anak yaitu lebih dari 150 mg/kg sedangkan pada orang dewasa yaitu 7,5 g (Anker, 2007).

1.3.2. Piroksikam

a. Sifat Fisika dan Kimia Piroksikam

Dalam Farmakope Indonesia 1V (1995: 683) piroksikam berbentuk serbuk, hampir putih atau coklat terang atau kuning terang, tidak berbau, dan bentuk monohidrat berwarna kuning. Piroksikam sangat sukar larut dalam air, dalam asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol, dan dalam larutan alkali mengandung air. Struktur kimia piroksikam ditunjukkan sebagai berikut:



Gambar I.2 Struktur Kimia Piroksikam (Martindale, 2009: 117)

b. Piroksikam sebagai Analgetik dan Toksisitasnya

Piroksikam masuk kedalam golongan oksikam atau disebut juga asam enolat. Piroksikam efektif sebagai antiinflamasi, karena obat ini menghambat aktivasi neutrofil, menghambat enzim siklooksigenase, menghambat proteoglikanase dan kolagenase dalam kartilago. Piroksikam diabsorpsi sempurna setelah pemberian oral dan melalui resirkulasi enterohepatik (Goodman and Gilman's, 2005).

Puncak konsentrasi dalam plasma terjadi dalam 2 hingga 4 jam. Estimasi $t_{1/2}$ dalam plasma rata-rata 50 jam. Setelah absorpsi, piroksikam 99% terikat pada protein plasma. Konsentrasi dalam plasma dan cairan sinovial mencapai kondisi

tunak setelah 7 sampai 12 hari. Kurang dari 5% obat diekresikan melalui urin dalam keadaan tidak berubah. Transformasi metabolik pada manusia dimediasi oleh sitokrom-P450 dimana terjadi hidroksilasi dari cincin piridil, jumlah metabolit inaktif dan konjugat glukuronida kira-kira 60% dari obat yang diekresikan ke dalam urin dan feses (Goodman and Gilman's,2005).

AINS seperti piroksikam menghambat sintesis asam organik dan pelepasan dari prostaglandin secara reversibel, disebabkan oleh penghambatan secara kompetitif aktivitas siklooksigenase (COX). Piroksikam termasuk obat yang menghambat COX-1. Isoform COX merupakan salah satu enzim yang mengawali jalan pembentukan prostaglandin. COX-1 ditemukan di pembuluh darah, lambung, dan ginjal, oleh sebab itu efek merugikan terhadap gastrointestinal dan kerusakan ginjal akut atau kronik sering terjadi. Efek merugikan gastrointestinal disebabkan karena penurunan produksi dari sitoprotektif prostaglandin I₂ dan E₂, yang mengakibatkan kerusakan dan pendarahan pada jaringan lokal. Efek merugikan piroksikam dapat terjadi pada dosis 600 mg (Anker, 2007; Martindale, 2009: 117).

1.4. Lambung

Lambung merupakan bagian yang paling lebar dari saluran pencernaan, mulai dari esofagus sampai duodenum yang terletak di sebelah kiri abdomen. Lambung berfungsi sebagai tempat penampungan makanan untuk dicerna menjadi "chyme" dan mengatur pengaliran hasil cerna itu ke usus kecil (Harjadi Widjaja, 2008: 53)

1.4.1. Anatomi Fisiologi Lambung

Menurut Price (2005 : 417 - 420) secara anatomis lambung terbagi atas fundus, korpus, dan pilorus. Lambung secara garis besar juga terdiri dari submukosa dan mukosa. Bagian submukosa tersusun atas jaringan areolar longgar yang menghubungkan bagian mukosa dan lapisan muskularis. Jaringan ini memungkinkan mukosa bergerak dengan gerakan peristaltik. Sedangkan, bagian mukosa yaitu bagian dalam lambung, tersusun atas lipatan-lipatan longitudinal disebut rugae yang memungkinkan terjadinya distensi lambung sewaktu diisi makanan. Terdapat beberapa kelenjar pada bagian ini, yaitu :

- a. Kelenjar kardia berada di dekat orifisium kardia berfungsi menyekresikan mukus alkali.
- b. Kelenjar fundus berbentuk tubuler yang berisi berbagai jenis sel, diantaranya sel parietal menghasilkan asam yang terdapat dalam getah lambung, sel *chief* menghasilkan pepsinogen, dan sel lainnya menghasilkan musin.
- c. Kelenjar pilorik juga berbentuk tubuler dan fungsi utamanya menghasilkan mukus alkali. Selain itu, pada kelenjar ini terdapat sel G yang dapat memproduksi hormon gastrin (Pearce, 2009: 224).

1.4.2. Pengaruh Toksin Obat Terhadap Lambung

Toksin yang dapat menyebabkan kerusakan lambung yaitu jenis obat golongan AINS, sulfonamida, steroid, dan digitalis. Jenis kerusakan lambung yang dapat terjadi, yaitu :

a. Gastritis

Gastritis merupakan suatu keadaan peradangan atau perdarahan mukosa lambung yang dapat bersifat akut, kronis, difus, atau lokal. Dua jenis gastritis yang paling sering terjadi adalah gastritis superfisial akut dan gastritis atrofik kronis. Pada gastritis superfisial, mukosa memerah, edema, dan ditutupi oleh mukus yang melekat juga sering terjadi erosi kecil dan perdarahan. Sedangkan, gastritis atrofik kronis ditandai oleh atrofi progresif epitel kelenjar disertai kehilangan sel parietal dan *chief cell*. Dinding lambung menjadi tipis dan mukosa memiliki permukaan yang rata (Price, 2005: 422-423).

b. Ulkus Peptikum

Ulkus peptikum adalah putusnya kontinuitas mukosa lambung yang meluas sampai dibawah epitel. Kerusakan mukosa yang meluas sampai ke bawah epitel disebut sebagai erosi, namun jika sudah parah disebut sebagai “ulkus”. Ulkus peptikum dapat terletak di setiap bagian saluran cerna yang terkena getah asam lambung, yaitu esofagus, lambung, duodenum, dan jejunum (Price, 2005: 423).

Secara fisiologis sistem keseimbangan antara faktor agresif (asam gastrik dan pepsin) dan faktor protektif (sawar mukosa lambung) merupakan hal penting dalam patofisiologi ulkus. Asam lambung disekresikan oleh sel parietal yang memiliki reseptor histamin, gastrin, dan asetilkolin. Pepsinogen merupakan prekursor inaktif dari pepsin, pepsin diaktifkan oleh asam pada pH 1,8 hingga 3,5. Asam dan pepsin yang dibebaskan bersifat korosif sehingga dapat menyebabkan barier mukosa rusak (Dipiro, 2008: 572).

Selain itu, Penggunaan AINS yang bekerja menghambat stimulasi prostaglandin dapat menjadi penyebab ulkus peptikum karena dalam saluran gastrointestinal prostaglandin berperan sebagai sitoprotektif dengan cara menstimulasi sekresi mukus dan bikarbonat serta memelihara aliran darah mukosa. Prostaglandin dapat menghambat pengeluaran leukosit yang berperan dalam inflamasi mukosa gastrointestinal serta dapat menekan kuat pelepasan histamin dan $\text{TNF-}\alpha$ dari sel mast peritonal dan intestinal mukosa (Amandeep, 2012: 35).

Aspirin, alkohol, garam empedu, dan zat-zat lain yang merusak mukosa lambung mengubah permeabilitas sawar epitel, sehingga memungkinkan difusi balik asam klorida yang mengakibatkan kerusakan jaringan. Histamin dikeluarkan, merangsang sekresi asam dan pepsin lebih lanjut dan meningkatkan permeabilitas kapiler terhadap protein. Mukosa menjadi edema, dan sejumlah besar protein plasma dapat hilang. Mukosa kapiler dapat rusak, mengakibatkan terjadinya pendarahan (Price, 2005: 424).

1.5. Hati

Hati adalah organ sentral untuk metabolisme dalam tubuh yang terletak di bagian atas dalam rongga abdomen di sebelah kanan bawah diafragma. Walaupun hanya membentuk 2 % dari berat tubuh total, hati menerima 1500 mL darah per menit, atau sekitar 28% dari curah jantung, agar dapat melaksanakan fungsinya (Sacher, 2004: 360).

1.5.1. Anatomi Fisiologi Hati

Hati terbagi atas lobus kanan dan kiri. Lobus kanan hati lebih besar dari lobus kirinya dan memiliki tiga bagian utama yaitu lobus kanan atas, lobus kaudatus, dan lobus kaudratus. Lobus kanan dan lobus kiri dipisahkan oleh ligamen falsiform (Sloane, 2003 : 291).

Setiap lobus hati terbagi menjadi struktur-struktur disebut lobulus yang merupakan unit fungsional organ hati. Setiap lobulus terdiri dari dua jenis sel utama yaitu hepatosit yang aktif secara metabolis berasal dari epitel dan sel kupffer yang bersifat fagositik merupakan bagian dari sistem retikuloendotel. Hepatosit dalam lobulus hati ditunjang oleh kerangka retikulin disekitar pembuluh vaskular yang disebut sinusoid. Sinusoid merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica. Selain cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica yang melingkari bagian perifer lobulus hati, terdapat juga saluran empedu. Saluran empedu interlobular membentuk kapiler empedu yang disebut sebagai kanalikuli (Price, 2005: 474-475; Sacher, 2004: 360).

Fungsi utama hati menurut Sloane (2003 : 291), diantaranya:

- a. Sekresi garam empedu yang berperan dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak.
- b. Metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat tercerna.
- c. Mempertahankan homeostatik gula darah.
- d. Mengurai protein dari sel-sel tubuh dan sel darah merah yang rusak serta membentuk urea dari asam amino berlebih dan sisa nitrogen.
- e. Sintesis protein plasma, lemak dari karbohidrat dan protein, faktor-faktor pembekuan darah, dan terlibat dalam penyimpanan lemak.

- f. Sintesis unsur-unsur pokok membran sel (lipoprotein, kolesterol, dan fosfolipid) dan sintesis bilirubin dari produk penguraian hemoglobin serta mensekresikannya ke dalam empedu.
- g. Hati menyimpan mineral, seperti zat besi dan tembaga, serta vitamin larut lemak (A, D, E, dan K) dan menyimpan toksin tertentu seperti pestisida atau obat yang tidak dapat diuraikan.

1.5.2. Pengaruh Toksin Obat Terhadap Hati

Hati merupakan organ yang memetabolisme zat kimia eksogen dan secepatnya zat kimia tersebut akan diekresikan. Namun, zat kimia dapat terkonsentrasi di dalam sel hati sehingga dapat mengakibatkan kerusakan hati. Jenis-jenis kerusakan hati dijelaskan sebagai berikut (Casarett, 2007: 557).

a. Steatosis

Steatosis atau perlemakan hati adalah hati yang mengandung berat lipid lebih dari 5%. Deposisi lemak dibagi menjadi beberapa bentuk yaitu perlemakan hati nonalkoholik, perlemakan hati alkoholik, perlemakan hati yang disebabkan malnutrisi kalori-protein, dan lain-lain. Pada perlemakan hati nonalkoholik ditandai dengan adanya perubahan bentuk lipid dalam hepatosit. Walaupun tidak terlalu jelas perubahan ini dapat dibedakan menjadi dua subkategori berdasarkan ukuran vakuola lipid di dalam sel yaitu makrovesikular dan mikrovesikular (Nurman, 2007: 206 ; Sanyal, 2002: 123; Schiff et al, 1999: 83).

Secara histologi, steatosis makrovesikuler ditandai dengan pendorongan nukleus dan sitoplasma ke perifer sel hepatosit. Steatosis jenis ini sering didapatkan pada obesitas malnutrisi, malabsorpsi, diabetes mellitus, penyakit

metabolik tertentu dan lain sebagainya. Sedangkan, pada steatosis mikrovesikular nukleus inti sel hepatosit dikelilingi oleh vakuola kecil berbentuk jelas (Schiff et al, 1999: 83).

Obat yang dapat menyebabkan steatosis yaitu 4,4-dietilaminoetoksiheksastrol, amiodaron, tamoxifen, perhexline, emineptin, doksisisiklin, tetrasiklin, tianeptin, dan pirprofen, yang dapat terakumulasi di mitokondria dan menghambat β -oksidasi dan respirasi mitokondria (Schiff, 1999: 764-774; Larosche, 2007).

b. Nekrosis Hati

Nekrosis hati adalah kematian hepatosit. Jenis kerusakan hati ini bersifat reversibel karena hati mempunyai kapasitas pertumbuhan kembali yang luar biasa. Nekrosis dapat diidentifikasi dengan karakteristik pembengkakan sel, kebocoran kandungan selular, disintegrasi *nuclear* (*karyolisis*), dan sebuah influx dari inflamasi sel. Nekrosis secara umum dapat disebabkan oleh asetaminofen, alil alkohol, dimetilformamida dan etanol (Casarett, 2007 : 562).

Isi sel dilepaskan selama nekrosis termasuk protein yang memiliki mobilitas tinggi (*HMG-1 box*) dan tanda bahaya lainnya, dimana besarnya kerusakan pada hati dihubungkan dengan bentuk molekular DAMPs. Molekul ini diakui oleh sel sistem imun seperti sel kupffer dapat memberikan signal pada reseptor dan membentuk *trigger* sitokin, hal tersebut menghasilkan respon inflamasi setelah terjadinya luka. Demikian, secara terus menerus proses nekrosis dapat diidentifikasi oleh pelepasan enzim spesifik hati seperti AST dan ALT di dalam plasma (Casarett, 2007: 562; Bianchi, 2007; 1-5).

c. Kolestasis

Kolestasis adalah sumbatan dalam aliran empedu. Aliran empedu dapat terganggu ditingkat apa saja, mulai dari sel hati (kanalikulus) sampai ampula Vateri sehingga kolestasis dibedakan menjadi dua yaitu kolestasis intrahepatik dan ekstrahepatik. Pada penyakit hati jenis ini, digunakan indeks biokimia untuk diagnosis penyakit yaitu ditandai dengan tingginya aktivitas enzim dalam serum yang terlokalisasi di saluran empedu, terutama enzim alkalin fosfatase (Tahapary dan Ilham, 2013: 66).

Kolestasis mengakibatkan warna kuning pada kulit, mata dan warna kuning terang atau coklat gelap pada urin. Secara struktur hal tersebut disebabkan karena terjadinya dilatasi pada kanalikuli empedu, dan adanya penyumbatan empedu di dalam pembuluh dan kanalikuli. Kolestasis dapat diakibatkan oleh konsumsi antibiotik, steroid anabolik, kontrasepsi, antikonvulsan karbamazepin, klorpromazin, dan eritromisin laktobionat telah terbukti menyebabkan kolestasis dan hiperbilirubinemia karena tersumbatnya kanalikuli (Casarett, 2007 : 562; Lu, 1995: 213).

d. Fibrosis dan Sirosis

Fibrosis merupakan respon dari kerusakan hati kronik yang berhubungan dengan akumulasi protein matriks ekstraseluler (*extracellular matrix*, ECM). Akumulasi protein ECM merubah arsitektur hati sebagai akibat pembentukan jaringan parut. Fibrinogenesis hati dianggap sebagai proses yang pasif dan ireversibel, dimana sel parenkim beregenerasi untuk menggantikan sel nekrotik. Jika jejas hati menetap, regenerasi hati gagal maka hepatosit digantikan ECM dan

kolagen fibrilar. Fibrosis dapat berkembang disekeliling pembuluh vena dan portal. Perkembangan selanjutnya berupa noduli dari hepatosit yang beregenerasi akan menjadi sirosis (Iredalle, 2007: 539-548).

Sirosis ditandai oleh adanya septa kolagen tersebar di sebagian besar hati. Kumpulan hepatosit muncul sebagai nodul yang dipisahkan oleh lapisan berserat ini. Tidak cukupnya aliran darah dalam hati mungkin juga menjadi faktor pendukung. Penyebab sirosis yang paling sering adalah konsumsi kronis minuman beralkohol. Selain itu, toksin penyebab fibrosis dan sirosis yaitu karbon tetraklorida, etanol, tioasetamida, vitamin A, dan vinil klorida (Lu, 1995 : 213; Casarett, 2007; 562).

1.5.3. Hepatotoksin

Hepatotoksin pada umumnya dapat dibedakan menjadi dua jenis yaitu:

a. Hepatotoksin Intrinsik

Hepatotoksin intrinsik adalah hepatotoksin yang dapat berpengaruh terhadap semua individu dan bermacam-macam tingkat keparahannya. Ciri dari hepatotoksin ini yaitu tergantung dosis, periode laten dapat diramalkan setelah diketahui adanya kerusakan hati, dan lesi yang terbentuk khusus. Contoh zat kimia yang termasuk ke dalam hepatotoksin intrinsik yaitu asetaminofen, karbon tetraklorida, kokain, dan posforus (Chalasan et al, 2014: 3; Roth, 2009: 693; Peters, 2005: 147)

b. Hepatotoksin Idiosinkratik

Hepatotoksin idiosinkratik adalah hepatotoksin yang hanya dapat berpengaruh terhadap individu tertentu. Ciri dari hepatotoksin ini yaitu tidak

tergantung dosis, onset kerusakan hati relatif, dan patologi hati dapat berbeda-beda. Contoh obat yang termasuk ke dalam hepatotoksin idiosinkratik yaitu trovafloxacin, levofloxacin, antibiotik golongan fluoroquinolon, obat golongan AINS yang tidak spesifik menghambat COX-1 dan COX-2 seperti diklofenak, sulindak dan lain sebagainya (Chalasan et al, 2014: 3; Roth, 2009: 693-694).

1.5.4. Pemeriksaan Fungsi Hati dengan Enzim Aminotransferase

Enzim yang paling sering berkaitan dengan kerusakan hepatoseluler adalah aminotransferase yang mengkatalisis pemindahan reversibel satu gugus amino antara sebuah asam amino dan sebuah asam alfa-keto. Fungsi ini penting untuk pembentukan asam-asam amino yang tepat yang dibutuhkan untuk menyusun protein di hati. Dua enzim tersebut adalah Glutamat-Oksaloasetat Transaminase (SGOT) atau Aspartat Aminotransferase (AST) dan Glutamat-Piruvat Transaminase (SGPT) atau Alanin Aminotransferase (ALT). Walaupun SGOT dan SGPT sering dianggap sebagai enzim hati karena tingginya konsentrasi keduanya dalam hepatosit, namun hanya SGPT yang spesifik. SGOT terdapat di miokardium, otot rangka, otak dan ginjal. Sedangkan SGPT konsentrasinya relatif rendah di jaringan lain (Sacher, 2004: 369).

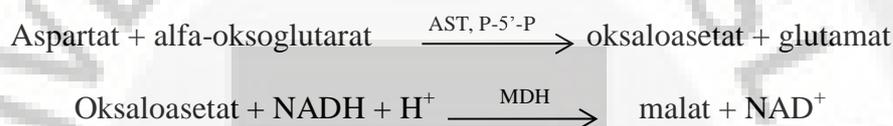
Analisis enzim digunakan untuk membantu diagnosis dan terapi terhadap penyakit. Enzim dilepaskan ke dalam cairan tubuh ketika sel mengalami gangguan. Dengan demikian, meningkatnya aktivitas enzim ketika dibandingkan dengan *ranges* dalam referensi dapat mengindikasikan perubahan patologi pada tipe sel tertentu dan jaringan. Perubahan kecepatan produksi enzim, perubahan induksi enzim untuk metabolisme, status genetik atau proliferasi neoplasma dapat

meningkatkan aktivitas enzim yang dapat digunakan sebagai *tumor marker* (Arneson, 2007: 244).

Analisis AST dan ALT menurut Arneon (2007: 245-246) dapat dicapai dengan reaksi-reaksi berikut.

a. AST (Aspartat Aminotransferase)

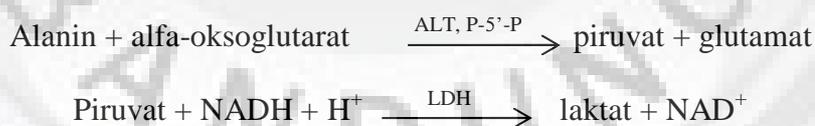
Analisis AST dapat dicapai oleh gabungan reaksi yang menyertakan *pyridoksal-5'-phosphat* (P-5'-P) dan *malate dehidrogenase* (MDH) pada suhu 37°C.



Ranges referensi: Pria < 35 U/L; wanita < 31 U/L

b. ALT (Alanin Aminotransferase)

Analisis ALT dapat dicapai oleh gabungan reaksi yang menyertakan *pyridoksal-5'-phosphat* (P-5'-P) dan *lactate dehidrogenase* (LDH) pada suhu 37°C sebagai berikut.



Ranges referensi: Pria < 45 U/L; wanita < 34 U/L.

1.6. Kromatografi

Kromatografi merupakan suatu teknik pemisahan menggunakan fase diam (*stationary phase*) dan fase gerak (*mobile phase*). Kromatografi ini dapat dimanfaatkan untuk melakukan analisis, baik analisis kualitatif, kuantitatif, atau

preparatif dalam bidang farmasi, lingkungan, industri, dan sebagainya (Gandjar, 2007 : 323).

1.6.1. Mekanisme Kerja Kromatografi

Sorpsi merupakan proses pemindahan solut dari fase gerak ke fase diam, sementara itu proses sebaliknya disebut dengan desorpsi. Kedua proses ini terjadi secara terus-menerus selama pemisahan kromatografi karenanya sistem kromatografi berada dalam keadaan kesetimbangan dinamis. Solut akan terdistribusi diantara dua fase yang bersesuaian dengan perbandingan distribusinya untuk menjaga keadaan kesetimbangan ini (Gandjar, 2007 : 329).

1.6.2. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis (KLT) merupakan bentuk kromatografi planar dimana fase diamnya berupa lapisan yang seragam (*uniform*) pada permukaan bidang datar yang didukung oleh lempeng kaca, pelat aluminium, atau pelat plastik. Sedangkan fase gerak yang dikenal sebagai pelarut pengembang akan bergerak sepanjang fase diam karena pengaruh kapiler pada pengembang secara mekanik (*ascending*), atau karena pengaruh gravitasi pada pengembang secara menurun (*descending*) (Gandjar, 2007 : 353).

Fase diam yang digunakan dalam KLT merupakan penjerap berukuran kecil dengan diameter partikel antara 10-30 μm . Semakin kecil ukuran rata-rata partikel fase diam dan semakin sempit kisaran ukuran fase diam, maka semakin baik kinerja KLT dalam hal efisiensi dan resolusinya. Penjerap yang sering digunakan adalah silika dan serbuk selulosa, sementara mekanisme sorpsi yang utama adalah adsorpsi (Gandjar, 2007 : 354).

Silika gel merupakan jenis adsorben (fase diam) yang penggunaannya paling luas. Permukaan silika gel terdiri atas gugus Si-O-Si dan gugus (Si-OH). Gugus silanol bersifat sedikit asam dan polar karenanya gugus ini mampu membentuk ikatan hidrogen dengan solut-solut yang agak polar sampai sangat polar (Gandjar, 2007 : 329).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Wisnuwardhani (2013: 753) mengenai pengembangan metode analisis pada sampel jamu pegal linu, analisis kualitatif kandungan BKO yaitu asetaminofen, deksametason, prednison, asam mefenamat dan piroksikam dapat dilakukan menggunakan KLT-spektrodensitometri pada panjang gelombang 254 nm. Pemisahan dapat terlihat pada silika gel GF254 menggunakan kloroform – metanol (9 : 1) sebagai fase gerak.