

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Uraian Tumbuhan**

Temu giring banyak ditemukan tumbuh liar di hutan-hutan kecil atau peladangan dekat rumah penduduk, terutama di kawasan Jawa Timur. Kini, temu giring sudah banyak dibudidayakan oleh masyarakat sebagai tanaman apotik hidup, terutama di pulau Jawa. Penduduk Jawa Tengah, Jawa Timur, dan Jawa Barat sudah membudidayakannya sebagai bahan jamu atau obat tradisional yang relatif menguntungkan (Muhlisah, 1999).

##### **2.1.1 Sistematika Tumbuhan**

Berdasarkan taksonomi tumbuhan temu giring diklasifikasikan sebagai berikut (Citrosupomo, 1991):

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi: Angiospermae

Kelas : Monocotyledonae

Bangsa : Zingiberales

Suku : Zingiberaceae

Marga : *Curcuma*

Jenis : *Curcuma heyneana* Valetton dan Zijp.

##### **2.1.2 Nama Daerah**

Jawa: Temu giring (Ditjen POM, 1989)

##### **2.1.3 Morfologi Tumbuhan**

Rimpang temu giring tumbuh menyebar di sebelah kiri dan kanan batang

secara memanjang sehingga terlihat kurus atau membengkok ke bawah. Secara keseluruhan, rimpang temu giring umumnya tumbuh mengarah ke bawah dengan percabangan berbentuk persegi. Apabila rimpang dibelah, akan terlihat daging rimpang berwarna kuning, berbau khas temu giring. Rimpang bagian samping umumnya memiliki rasa lebih pahit (Muhlisah, 1999).

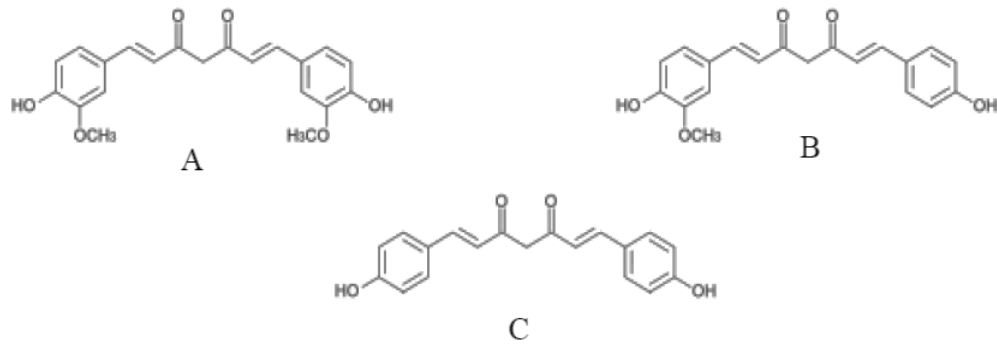
Tanaman ini tumbuh pada daerah hingga ketinggian 75cm di atas permukaan tanah. Temu giring dijumpai sebagai tanaman liar di hutan jati atau di halaman rumah, terutama di tempat yang teduh. Perbanyakan dilakukan dengan stek rimpang induk atau rimpang cabang yang bertunas (Mursito, 2003).

#### **2.1.4 Kandungan Kimia**

Kandungan kimia rimpang temu giring antara lain minyak atsiri dengan komponen utama 8(17),12-labdadiene-15,16-dial, tanin dan kurkuminoid yang terdiri dari kurkumin, desmetoksi-kurkumin dan bis-desmetoksi-kurkumin (Ditjen POM, 1989; NADFC RI, 2004), pati, saponin, dan flavonoid (Depkes dan kessos RI. 2001).

#### **2.1.5 Kurkuminoid**

Kurkuminoid adalah suatu campuran yang kompleks berwarna kuning oranye yang diisolasi dari tanaman dan mempunyai efek terapeutik. Kurkuminoid terdiri dari kurkumin (*deferuloil metan*), desmetoksi-kurkumin (*feruloil-p-hidroksi-sinamoiletan*) dan bis-desmetoksi-kurkumin (*bis-(p-hidroksisinamoil)-metan*) (Bermawie, dkk., 2007)(Gambar 2.1).



**Gambar 2.1** Struktur Kurkuminoid (Bermawie, dkk., 2007)

Keterangan : A = Struktur kurkumin B = Struktur desmetoksi-kurkumin  
C = Struktur bis-desmetoksi-kurkumin

Kurkumin ( $C_{21}H_{20}O_6$ ) pertama kali diisolasi pada tahun 1815, kemudian tahun 1910 didapatkan dalam bentuk kristal dan dilarutkan pada tahun 1913. Kurkumin tidak dapat larut dalam air, tetapi larut dalam etanol, dan acetone (Kristina, dkk., 2006).

Kurkumin akan terdegradasi oleh sinar ultra violet. Oleh sebab itu, pada proses pengeringan menggunakan sinar matahari perlu diperhatikan, agar efikasi kurkumin tetap terjaga. Daya serap tubuh terhadap kurkumin rendah sampai menengah. Di dalam tubuh kurkumin diabsorpsi ke dalam darah, dengan cepat dimetabolisme di dalam hati dan disekresi bersama feses. Penggunaan jangka pendek dan menengah cukup aman (Kristina, dkk., 2006).

### 2.1.6 Manfaat

Secara tradisional rimpang temu giring mempunyai beberapa kegunaan antara lain sebagai obat luka (Ditjen POM, 1989), obat cacing, obat sakit perut, obat pelangsing, memperbaiki warna kulit (Mursito, 2003), obat untuk mengatasi perasaan tidak tenang atau cemas, jantung berdebar-debar, haid tidak teratur, obat

rematik, menambah nafsu makan, meningkatkan stamina, menghaluskan kulit, obat jerawat, obat cacar air, dan obat batuk (Wijayakusuma, 2006).

## **2.2 Ekstraksi**

Ekstrak adalah sediaan kental 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 telah ditetapkan. Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair (Ditjen POM, 2000).

Adapun metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut, terdiri dari:

### **a. Cara dingin**

#### **i. Maserasi**

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur kamar. Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya.

#### **ii. Perkolasi**

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru, yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahapan maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/penampungan ekstrak), terus menerus sampai diperoleh perkolat yang jumlahnya 1-5 kali jumlah bahan.

## b. Cara Panas

### i. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur pada titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga proses ekstraksi sempurna.

### ii. Sokletasi

Sokletasi adalah ekstraksi yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontiniu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

### iii. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinyu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur kamar, secara umum dilakukan pada temperatur 40-50°C.

### iv. Infus

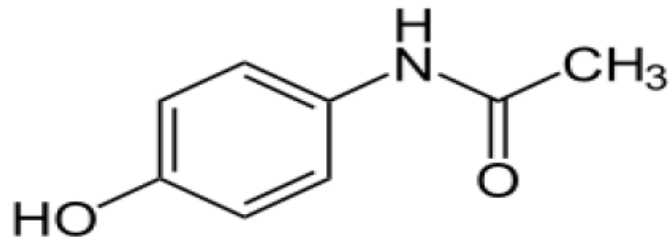
Infus adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur 96-98°C selama waktu 15-20 menit di penangas air, dapat berupa bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih (Ditjen POM, 2000).

## 2.3 Parasetamol

### 2.3.1 Uraian kimia

Parasetamol merupakan serbuk hablur, putih, tidak berbau dan rasa sedikit pahit. Parasetamol larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidroksida (NaOH) 1N, mudah larut dalam etanol. Parasetamol mempunyai berat molekul

151,16 (DITJEN POM, 1995). Struktur kimia parasetamol ditunjukkan pada Gambar 2.2.



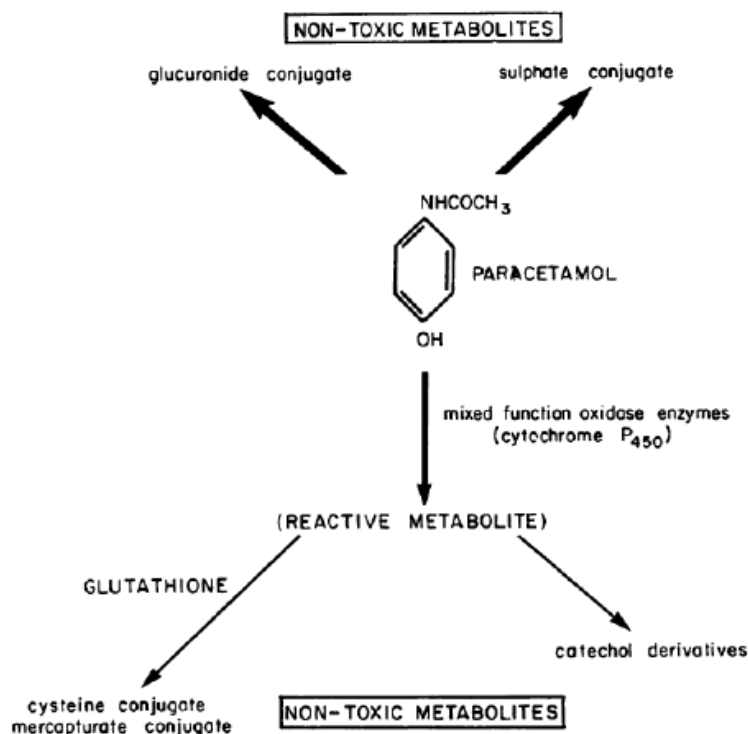
**Gambar 2.2** Struktur parasetamol (Goodman dan Gilman, 2007)

Parasetamol (asetaminofen) merupakan metabolit fenasetin yang memiliki efek antipiretik yang ditemukan di Jerman dan telah lama digunakan sejak tahun 1873 (Wilmana, 2007; Katzung, 2014). Obat ini adalah penghambat prostaglandin lemah pada jaringan perifer dan tidak memiliki efek antiinflamasi yang bermakna (Katzung, 2014). Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen (Wilmana, 2007). Obat ini cukup aman untuk dosis terapi (1,5 gram/hari untuk dewasa) (Katzung, 2014) atau tidak lebih dari 5 hari untuk anak-anak dengan dosis 125 – 250 mg dan tidak lebih dari 10 hari untuk orang dewasa dengan dosis 500 – 1500 mg (Katzung, 2014).

### **2.3.2 Farmakokinetik Parasetamol**

Parasetamol yang diberikan per oral kecepatan absorpsinya tergantung kecepatan pengosongan lambung (Katzung, 2014). Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu 30 – 120 menit dan waktu paruh plasma 1 – 3 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Dalam plasma 25% parasetamol terikat protein plasma dan sebagian dimetabolisme enzim mikrosom hati

(Wilmana,2007). Pada kondisi normal, parasetamol mengalami glukoronidasi dan sulfasi, dimana 80% dikonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecilnya dengan asam sulfat menjadi bentuk tidak aktif yang larut dalam air (Katzung, 2014; Wilmana, 2007; Myeck et al., 2001). Selain itu, sebagian kecil, kurang dari 5% dimetabolisme oleh sitokrom P450 menjadi metabolit reaktif N-asetil-p-benzoquinonimin (NAPQI) (Katzung, 2014). Pada dosis normal parasetamol, NAPQI bereaksi dengan gugus sulfhidril glutation membentuk substrat non toksik yaitu asam merkapturat yang dieksresikan melalui urin (Mycek, et al., 2001). Pada dosis toksik atau adanya penyakit hati, waktu paruhnya meningkat menjadi dua kali lipat atau lebih (Katzung, 2014). Jalur metabolisme parasetamol dapat dilihat pada Gambar 2.3.



**Gambar 2.3** Skema yang menggambarkan jalur metabolisme parasetamol (Goodman dan Gilman, 2007)

### 2.3.3 Farmakodinamik Parasetamol

Parasetamol digunakan sebagai analgesik dan antipiretik. Meskipun efek analgesik dan antipiretiknya setara dengan aspirin, parasetamol berbeda karena efek antiinflamasinya hampir tidak ada. Parasetamol dapat digunakan untuk pasien yang dikontraindikasikan menggunakan aspirin untuk penggunaan analgesik dan antipiretiknya (Katzung, 2014).

Efek analgesik parasetamol yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol mengurangi produksi prostaglandin yaitu suatu senyawa proinflamasi, tetapi parasetamol tidak mempunyai sifat antiinflamasi seperti halnya aspirin. Sebagai antipiretik, parasetamol bekerja mengembalikan suhu tubuh dalam keadaan demam menjadi normal berdasarkan rangsangannya terhadap pusat pengatur panas di hipotalamus yang menyebabkan terjadinya vasodilatasi perifer (kulit) ditandai dengan bertambahnya pengeluaran panas dengan keluarnya banyak keringat (Katzung, 2014).

### 2.3.4 Toksisitas Parasetamol

Sebagaimana juga obat-obat lain, bila penggunaan parasetamol tidak benar, maka berisiko menyebabkan efek yang tidak diinginkan. Parasetamol dengan dosis 10 -15 gram (20 – 30 tablet) dapat menyebabkan kerusakan yang serius pada hati dan ginjal. Kerusakan fungsi hepar juga bisa terjadi pada peminum alkohol kronik yang mengkonsumsi parasetamol dengan dosis 2 g/hari atau bahkan kurang dari itu. Keracunan parasetamol disebabkan karena akumulasi metabolit reaktifnya yaitu *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI), NAPQI memiliki gugusan elektrofilik yang dapat berikatan dengan makromolekul sel hati apabila cadangan glutathion berkurang untuk mengkonjugasi dan menginaktivkannya,



sehingga metabolit tersebut bereaksi dengan sel-sel hepar dan timbullah nekrosis sentro-lobuler (Katzung, 2002). Oleh karena itu pada penanggulangan keracunan Parasetamol ditujukan untuk menstimulasi sintesa glutathion. Keracunan parasetamol biasanya terbagi dalam 4 fase, yaitu:

a. Fase I (0 – 24 jam)

Asimptomatis atau gangguan sistim pencernaan berupa mual, muntah, pucat, berkeringat.

b. Fase II (24 – 48 jam)

Gejala sistim pencernaan hilang dan muncul ikterus, nyeri perut kanan atas, meningkatnya bilirubin dan konsentrasi enzim hepatic serta meningkatnya waktu protrombin. Terjadi juga gangguan faal ginjal berupa oliguria, disuria, hematuria atau proteinuria.

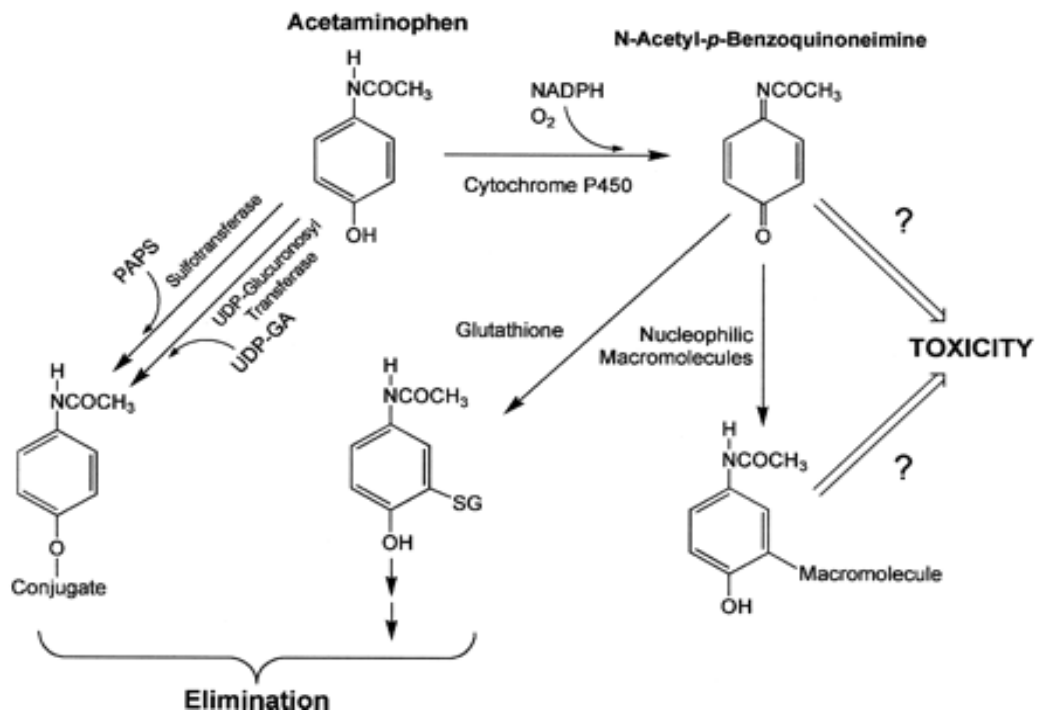
c. Fase III ( 72 – 96 jam)

Merupakan puncak gangguan faal hepar, mual dan muntah muncul kembali, ikterus dan terjadi penurunan kesadaran, ensefalopati hepaticum.

d. Fase IV (7 – 10 hari)

Terjadi proses penyembuhan atau berkembang menuju gagal hepar yang fatal.

Hepatotoksisitas karena parasetamol pada manusia pertama kali dilaporkan pada tahun 1996 (Lin, et al., 2000). Pada tikus dosis toksiknya adalah 2 – 2,5 g/kg bb (Parmar, 2006). Jalur toksisitas parasetamol dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Jalur toksisitas parasetamol (Sherlock, 2006)

## 2.4 Katekin

Katekin merupakan metabolit sekunder dari tanaman *Uncaria gambir* (Hunter) Roxb dan merupakan turunan dari senyawa polifenol yang berdasarkan keterangan yang tercantum pada acuan sediaan herbal yang dikeluarkan oleh badan POM RI, yang menyebutkan bahwa katekin adalah salah satu sediaan hepatoprotektor. Katekin secara khusus dapat menurunkan kadar bilirubin serum pada semua bentuk hepatitis. Katekin juga meningkatkan clearans antibodi hepatitis dari darah dan menurunkan kadar enzim hati. Mekanisme kerja katekin dalam menghambat peningkatan enzim hati dengan menstabilisasi membran sel hepar sehingga tidak terjadi kerusakan sel hepar dan enzim tidak berada di dalam darah (Blum, et al.,1977). Ekstrak gambir dosis 10 mg/kg bb yang diberikan pada

tikus selama 8 hari berturut-turut dan pada hari ke-9 diinduksi dengan  $\text{CCl}_4$  2 mg/kg bb, secara bermakna dapat menurunkan kadar malondialdehid (MDA). Dari uji tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak gambir dapat memproteksi kerusakan hepar dari radikal bebas  $\text{CCl}_4$  dengan bekerja sebagai antioksidan (Edward, 2009). Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menyimpulkan bahwa pemberian katekin 1% dengan dosis 2 mg/kg bb selama 8 hari berturut-turut dapat memproteksi sel hepar tikus setelah pemaparan dengan  $\text{CCl}_4$ , dimana katekin merupakan komponen nomor 2 terbesar dalam gambir (Yerizel, 2002).

## 2.5 Metabolisme Obat

Metabolisme obat memiliki dua fungsi penting, yaitu:

- a. Obat menjadi lebih hidrofilik, hal ini mempercepat ekskresinya melalui ginjal.
- b. Metabolit umumnya kurang reaktif daripada obat asli.

Hepar merupakan organ utama untuk metabolisme obat dan terlibat dalam dua tipe reaksi umum (Neal, 2006) yaitu:

- a. Reaksi fase I

Reaksi ini meliputi biotransformasi suatu obat menjadi metabolit yang lebih polar melalui pemasukan atau pembukaan suatu gugus fungsional (misalnya-OH,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SH}$ ). Oksidasi merupakan reaksi yang paling umum dan reaksi ini dikatalisasi oleh suatu kelas enzim yang penting yang disebut oksidase dengan fungsi campuran (sitokrom P-450). Spesifitas substrat dari kompleks enzim ini sangat rendah dan banyak obat yang berbeda-beda dapat dioksidasi. Reaksi fase I yang lain adalah reduksi dan hidrolisis.

b. Reaksi fase II

Obat atau metabolit fase I yang tidak cukup polar untuk bisa dieksresi dengan cepat oleh ginjal dibuat menjadi lebih hidrofilik melalui konjugasi dengan senyawa endogen hepar.

## **2.6 Hepar**

### **2.6.1 Anatomi Hepar**

Hepar adalah organ tubuh terbesar dan mempunyai fungsi yang sangat kompleks. Berat rata-rata sekitar 1,5 kg atau 2,5% dari berat badan pada orang dewasa normal. Dalam keadaan segar warnanya merah tua atau merah coklat, warna merah tersebut terutama disebabkan oleh adanya darah yang amat banyak (Price dan Wilson, 1997).

Hati tersusun oleh beberapa tipe sel, yaitu:

a. Hepatosit

Sel-sel ini merupakan 70% dari semua sel di hati dan 90% dari berat hati total. Hepatosit tersusun dalam unit-unit fungsional yang disebut asinus atau lobulus. Setiap lobulus memiliki sebuah vena sentral (vena terminalis) dan traktus portal yang terletak di perifer.

b. Sel duktus biliaris

Sel-sel duktulus biliaris membentuk duktus dalam traktus portal lobulus hepar. Duktus dari lobulus-lobulus yang berdekatan menyatu berjalan menuju hilus hepar, dengan ukuran dan garis tengahnya secara bertahap membesar.

c. Sel vaskular

Hati memiliki pendarahan ganda. Organ ini menerima darah melalui arteri hepatica dan vena porta. Arteri hepatica dan vena porta masuk ke hepar di

porta hepatis lalu bercabang menjadi pembuluh yang lebih halus berjalan sejajar sampai mencapai vena sentralis.

d. Sinusoid

Sinusoid hepar adalah saluran darah yang melebar dan berliku-liku, sinusoid hepar dipisahkan dari hepatosit dibawahnya oleh spatium perisinusoideum (*disse*) subendotelial. Akibatnya, zat makanan yang mengalir di dalam sinusoid memiliki akses langsung melalui dinding endotelial yang tidak utuh dengan hepatosit. Struktur dan jalur sinusoid yang berliku di hepar memungkinkan pertukaran zat yang efisien antara hepatosit dan darah. Selain sel endotel, sinusoid hepar juga mengandung makrofag, yang disebut sel kuppfer (*macrophagocytus stellatus*), terletak di sepanjang sinusoid.

e. Kandung Empedu

Kandung empedu adalah organ kecil berongga yang melekat pada permukaan bawah hepar. Empedu diproduksi oleh hepatosit dan kemudian mengalir melalui kanalikuli dan disimpan di dalam kandung empedu (Eroschenko, 2004).

### 2.6.2 Fungsi Hepar

Hepar memiliki fungsi yang banyak dan kompleks yang penting untuk mempertahankan hidup, yaitu:

a. Fungsi pembentukan dan sekresi empedu

Hal ini merupakan fungsi utama hepar. Hepar mengsekresikan sekitar satu liter empedu setiap hari. Garam empedu penting untuk pencernaan dan absorpsi lemak dalam usus halus

b. Fungsi metabolik

Hepar berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak, protein, vitamin dan juga memproduksi energi. Hepar mengubah amonia menjadi urea untuk dikeluarkan melalui ginjal.

c. Fungsi pertahanan tubuh

Hepar mempunyai fungsi detoksifikasi dan fungsi perlindungan. Fungsi detoksifikasi dilakukan oleh enzim-enzim hepar yang melakukan oksidasi, reduksi, hidrolisis, dan konjugasi zat yang kemungkinan membahayakan dan mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif. Fungsi perlindungan dilakukan oleh sel kuppfer yang terdapat di dinding sinusoid yang dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag dengan menghasilkan immunoglobulin. Selain itu hepar juga menghasilkan antibodi tertentu yang timbul pada berbagai kelainan hepar.

d. Fungsi vaskuler hepar

Pada orang dewasa, jumlah aliran darah ke hati diperkirakan mencapai 1500 cc tiap menit. Hepar berfungsi sebagai ruang penampung dan bekerja sebagai filter karena letaknya antara usus dan sirkulasi umum (Husadha, 1996).

### 2.6.3 Biokimia Hepar

Hepar mampu mengsekresikan enzim-enzim transaminase saat selnya mengalami gangguan. Transaminase merupakan indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hepar (Husadha, 1996). Enzim-enzim tersebut adalah:

a. ALT (*alanin aminotransferase*)

Enzim ini mengkatalisis pemindahan satu gugus amino antara lain alanin dan asam  $\alpha$ -ketoglutarat menjadi glutamat dan piruvat yang bersifat reversibel.

Terdapat banyak di hepatosit dan konsentrasinya relatif rendah di jaringan lain. Aktivitas normal dalam darah 5 – 35 U/L pada manusia (Husadha, 1996), pada tikus 16,3 - 68,9 (Baron, 1992). ALT lebih sensitif dibandingkan AST (Sacher dan Person, 2002).

b. AST (*asparat aminotranferase*)

Enzim ini berfungsi sebagai katalisator reaksi antara asam aspartat dan asan  $\alpha$ -ketoglutarat menjadi glutamat dan oksalasetat yang bersifat reversibel. AST terdapat lebih banyak di jantung dibandingkan di hati, selain itu enzim ini juga terdapat di otot rangka, otak dan ginjal. Aktivitas normal dalam darah 10 – 40 U/L, pada tikus 29,8 – 77,0 U/L (Baron, 1992). Meningkat tajam ketika terjadi infark miokardium (Husadha, 1996). Enzim ini kurang spesifik untuk penyakit hati (Gaze, 2007).

Ketika sel hati mengalami kerusakan, enzim transaminase tersebut berada di dalam darah, sehingga dapat diukur aktivitasnya. Hal ini disebabkan karena terjadi kerusakan pada struktur dan fungsi membran sel hati, aktivitas ALT lebih dini dan lebih cepat meningkat dari aktivitas AST (Widmann, 1995).

Beberapa enzim hepar yang dapat dijadikan parameter untuk pemeriksaan fungsi hepar yaitu:

a. Laktat dehidrogenase (LDH)

Pemeriksaan ini tidak begitu sensitif untuk mendiagnosis kelainan hepatoseluler. Peningkatan dapat terjadi pada pasien neoplasma, terutama yang mengenai hati. Kadar normalnya 60 – 120 Mu/ml (Husadha, 1996).

b. Isositrik dehidrogenase

Meninggi pada kelainan hepatoseluler, tetapi normal pada infark miokard dan miopatia.

c. Alkali Phospatase (AP)

AP adalah sekelompok enzim yang mengkatalisa hidrolisis ester-ester fosfat organik dalam suasana basa secara optimum. AP terdapat di tulang, usus dan hati. Bila terjadi peningkatan AP disertai peningkatan enzim spesifik lain, maka besar kemungkinan AP berasal dari hati. Peningkatan AP disebabkan adanya obstruksi bilier dan tumor pada hati (Husadha, 1996).

d. Gamma glutamil transpeptidase (GGT)

GGT meningkat pada kerusakan hati yang disertai peningkatan AP, GGT meningkat pada kerusakan hati yang timbul akibat keracunan alkohol, barbiturat, dan phenytoin. Juga meningkat pada kelainan hepatoseluler, payah jantung kongesti, kolestasis, DM, dan pankreatitis (Husadha, 1996).

e. 5 – Nukleotidase (5 NT)

5 NT adalah enzim phospatase terutama terdapat dalam kanalikuli dan selaput sinusoid hati. Kenaikan 5 NT pada penyakit hepatobilier sama dengan kenaikan AP. Interpretasinya lebih sensitif dari AP pada obstruksi bilier. 5 NT khas untuk penyakit hati, namun berpengaruh pada umur. 5 NT meningkat sesuai pertambahan usia dan datar pada usia diatas 50 tahun. Tidak meningkat pada penyakit tulang dan kehamilan (Husadha, 1996).

#### **2.6.4 Gangguan Fungsi Hati Akibat Zat Toksik**

Jenis-jenis kerusakan hati yang disebabkan oleh zat toksik antara lain (Lu, 1994):



a. Steatosis (perlemakan hati)

Steatosis atau perlemakan hati yaitu jika hati mengandung berat lipid lebih dari 5%, sehingga terjadi lesi yang bersifat akut maupun kronis.

b. Kolestasis

Kolestasis bersifat akut dan lebih jarang ditemukan dibandingkan steatosis dan nekrosis. Contoh penyebabnya yaitu klorpromazin dan eritromisin laktobionat.

c. Karsinogenesis

Karsinoma hepatoseluler adalah jenis neoplasma ganas yang paling umum pada hati. Contoh penyebab karsinogenesis seperti vinil klorida, aflaktosin, dan dioksin.

d. Nekrosis

Nekrosis adalah kematian hepatosit. Nekrosis dapat bersifat sentral atau perifer, dan biasanya nekrosis merupakan kerusakan akut. Beberapa zat kimia telah dilaporkan dan terbukti sebagai penyebab nekrosis hepar. Nekrosis hepar merupakan suatu manifestasi toksik yang berbahaya, tetapi tidak selalu kritis karena mempunyai kapasitas yang luar biasa untuk pertumbuhan kembali. Contoh penyebab nekrosis hepar yaitu karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>), kloroform, isoniazida, dan parasetamol. Nekrosis hati oleh parasetamol bersifat sentrilobular.

e. Sirosis

Sirosis ditandai oleh adanya septa kolagen yang tersebar di sebagian besar hepar. Pada sebagian besar kasus, sirosis disebabkan nekrosis sel tunggal karena kurangnya mekanisme perbaikan sehingga terjadi fibroblastik dan

pembentukan jaringan parut. Penyebab sirosis yang paling penting adalah penggunaan kronis alkohol.

f. Hepatitis yang mirip hepatitis virus

Obat-obat tertentu mengakibatkan sindroma klinis yang tidak dapat dibedakan dari hepatitis virus. Contoh haloten, fenitoin, dan iproniazid.

**2.6.5 Mekanisme Kerusakan Hepar yang Diakibatkan oleh Parasetamol dan Mekanisme Hepatoprotektor Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val).**

Kerusakan hepar akibat parasetamol dapat terjadi karena reaksi toksik, alergi, dan radikal bebas. Kerusakan tersebut berupa nekrosis sel hepar. Pada sel hepar yang mengalami nekrosis dapat terjadi perubahan inti sel. Perubahan inti sel merupakan petunjuk paling jelas dari sel yang mengalami nekrosis (Price dan Wilson, 1997). Perubahan inti sel memberikan satu dari tiga pola yang semuanya disebabkan oleh pemecahan nonspesifik DNA. Pola pertama adalah karyolisis, basofilia kromatin bisa memudar, agaknya disebabkan oleh aktivitas DNAase. Pola kedua adalah piknosis, ditandai dengan mengecilnya inti sel dan peningkatan basofil, dimana DNA berkondensasi menjadi massa yang memadat. Pola ketiga adalah karyoreksis, dimana terjadi fragmentasi inti sel yang piknotik (Price dan Wilson, 1997).

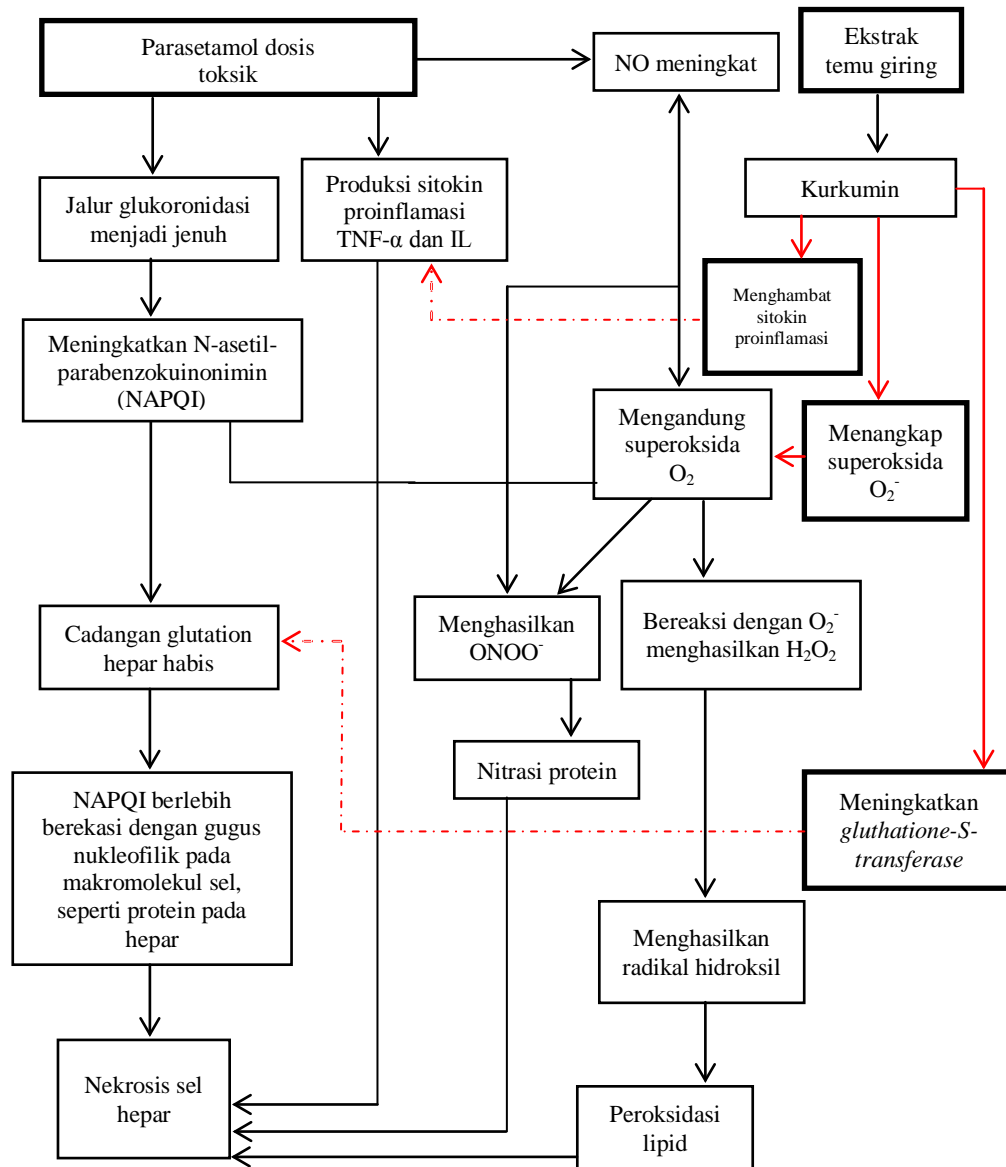
Ketika asupan parasetamol melebihi dosis terapi, jalur glukoronidasi dan sulfasi dipisahkan dan jalur sitokrom P450 bebas menjadi penting. Selama glutathion tersedia untuk mengkonjugasi, hepatotoksisitas tidak akan terjadi. Namun, glutathion yang digunakan akan lebih cepat habis dari regenasinya, akhirnya akan terjadi pengosongan glutathion dan terjadi penimbunan metabolit yang toksik dan reaktif. NAPQI merupakan metabolit minor parasetamol yang

sangat aktif dan bersifat hepatotoksik. Metabolit ini akan bereaksi dengan gugus nukleofilik yang terdapat pada makromolekul hepar, seperti protein sehingga menghasilkan hepatotokisitas yang menyebabkan nekrosis sel hepar (Katzung, 2002). NAPQI Mengandung ion superoksida ( $O_2^-$ ), ion  $O_2^-$  ini dapat bereaksi dengan nitrit oksida (NO), di mana pada penggunaan parasetamol yang berlebih terjadi peningkatan sintesis NO. Reaksi antara  $O_2^-$  dan NO akan menghasilkan peroksinitrit ( $ONOO^-$ ). Peroksinitrit akan menitrasi protein yang menghasilkan efek toksik pada sel hepar (James, et al., 2003).

Ion  $O_2^-$  pada NAPQI dapat saling bereaksi membentuk hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ).  $H_2O_2$  melalui reaksi Fenton dan Haber Weiss membentuk radikal hidroksil ( $OH^\cdot$ ). Radikal hidroksil dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid yang menghasilkan efek toksik pada sel hepar.

James, et al., (2003) menyatakan bahwa pada penggunaan parasetamol dengan dosis berlebih dapat menyebabkan terjadinya peningkatan sitokin proinflamasi, TNF- $\alpha$ , interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan IL-8. Sitokin tersebut memicu terjadinya inflamasi yang menghasilkan efek toksik pada sel hepar.

Temu giring (*Curcuma heyneana* Val) mengandung kurkumin sebagai komponen utama. Kurkumin mempunyai efek meningkatkan aktivitas glutathione S-transferase (GST) hepar. Kurkumin juga memiliki kemampuan menangkap ion superoksida. Kurkumin memiliki efek penghambatan terhadap sitokin proinflamasi, TNF- $\alpha$ , interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan IL-8 (Aggarwal, 2006). Mekanisme penghambatan kurkumin terhadap toksisitas NAPQI dapat dilihat pada Gambar 2.5.



**Gambar 2.5** Mekanisme penghambatan kurkumin terhadap toksisitas NAPQI (Aggarwal, 2006)

