

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hepar

Hepar merupakan organ yang paling besar dalam tubuh manusia dengan berat antara 1.2-1.8 kg atau kurang lebih 2% dari berat badan orang dewasa dan juga merupakan salah satu pusat tempat metabolisme tubuh. Terjadi berbagai banyak proses disini antara lain: sintesis, modifikasi, penyimpanan, pemecahan dan ekskresi. Hepar juga memproduksi cairan empedu, yang merupakan suatu komponen alkali dapat berperan dalam proses pencernaan, melalui emulsifikasi lipid. Selain itu, hepar juga berperan dalam mengatur berbagai reaksi biokimia, termasuk diantaranya sintesis dan pemecahan molekul sederhana dan kompleks yang dibutuhkan dalam mempertahankan keseimbangan fungsi organ tubuh.^{1,22,23} Hepar merupakan satu-satunya organ didalam tubuh manusia yang dapat meregenerasi sendiri, dimana jika salah satu bagian diangkat maka sisanya dapat tumbuh kembali ke besar dan bentuk semula.

2.1.1. Anatomi Hepar

Hepar tersusun atas sel-sel epithelial (hepatosit) dikelilingi darah yang berasal dari vena porta dan arteria hepatica. Hepatosit juga berhubungan dengan kanalikuli kecil yang membentuk sistema biliaris. Didalam hepar terdapat makrofag fagosit yang berfungsi mengeluarkan partikel tertentu dari darah, jadi hepar merupakan salah satu organ utama pertahanan tubuh terhadap serangan bakteri dan organ toksik.²⁴

Hepar didalam rongga abdomen menempati kuadran kanan atas, di regio hipokondrium dextra, epigastrium dan sering sampai hipokondrium sinistra sampai sejauh linea lateral sinistra. Berat hepar sekitar 2 persen berat badan,

berwarna coklat kemerahan pada keadaan normal. Kapsula hepatis berfungsi dalam mempertahankan bentuk dan integritasnya.²⁵

Batas atas hepar berada sejajar dengan ruang interkostal V kanan dan batas bawah menyerong ke atas dari costa IX kanan ke costa VIII kiri. Permukaan posterior hepar berbentuk cekung dan terdapat celah transversal sepanjang 5 cm dari sistem porta hepatis. Omentum minor terdapat mulai sistem porta yang mengandung arteri hepatica, vena porta dan duktus koledokus. Sistem porta terletak di depan vena cava dan dibalik dinding empedu.

Permukaan anterior yang cembung dibagi menjadi 2 lobus oleh adanya perlekatan ligamentum falciformis yaitu lobus kiri dan lobus kanan yang berukuran kira-kira 2 kali lobus kiri. Pada daerah antar ligamentum falciformis dengan kandung empedu di lobus kanan kadang-kadang dapat ditemukan lobus caudatus yang biasanya tertutup oleh vena cava inferior dan ligamentum venosum pada permukaan posterior.²⁴

Kedudukan hepar dipertahankan oleh beberapa faktor yaitu tonus otot-otot anterolateral abdomen, ligamentum yang menggantung capsula hepatis dengan diafragma dan dinding anterior abdomen sehingga mencegah rotasi hepar pada tangkai vaskulernya di porta hepatis. Unit fungsional hepar adalah lobulus hepar yang berbentuk silindris terdiri atas 50.000-10.000 lobuli dan lobulus hepar ini mengelilingi vena centralis sebagai pusatnya yang akan membawa darah ke vena hepatica kemudian masuk ke vena cava inferior. Hepar menerima darah dari vena porta dan arteri hepatica mempunyai fungsi: vaskuler, ekskresi, metabolik dan pertahanan tubuh.²⁶

2.1.2. Fisiologi Hepar

Hepar merupakan suatu kumpulan besar sel reaktan kimia dengan laju metabolisme yang tinggi, saling memberikan substrat dan energi dari satu sistem metabolisme ke sistem yang lain, mengolah dan mensintesis berbagai zat yang yang diangkut ke daerah tubuh lainnya dan melakukan berbagai fungsi metabolisme.²⁷

Fungsi tersebut mencakup beberapa hal-hal sebagai berikut ini:

- a) Pengolahan metabolik kategori nutrient utama (karbohidrat, lemak, protein) setelah penyerapan mereka dari saluran pencernaan.
- b) Detoksifikasi atau degradasi zat-zat sisa dan hormon serta obat dan senyawa asing lainnya.
- c) Sintesis berbagai protein plasma, mencakup protein-protein yang penting untuk pembekuan darah serta untuk mengangkut hormon tiroid, steroid, dan kolesterol dalam darah.
- d) Penyimpanan glikogen, lemak, besi, tembaga dan banyak vitamin.
- e) Pengaktifan vitamin D, yang dilaksanakan oleh hepar bersama dengan ginjal. Vitamin D dalam jumlah cukup dapat disimpan untuk mencegah defisiensi selama 3 sampai 4 bulan.
- f) Pengeluaran bakteri dan sel darah merah yang rusak berkat adanya makrofag dengan proses: konjugasi, reduksi, metilasi, asetilasi, oksidasi, hidroksilasi yang dapat membahayakan tubuh.
- g) Ekskresi kolesterol dan bilirubin.²⁸

2.1.3. Histologi Hepar

Hepar merupakan perantara sistem pencernaan dan darah: organ dalam saluran cerna tempat penyimpanan nutrien yang digunakan bagian tubuh lain.

Volume darah di hepar (70-80%) berasal dari vena porta yang berasal dari lambung, usus dan limpa; sisanya 20-30% dari arteri hepatica. Hepar juga menghasilkan protein plasma, seperti albumin, fibrinogen dan berbagai protein pembawa lainnya.²⁹

Daerah hilus (porta hepatis) merupakan tempat keluar masuknya pembuluh darah dan saluran empedu, yaitu tempatnya masuknya vena porta dan arteri hepatica propria serta keluarnya duktus hepatikus kanan dan kiri. Jaringan ikat dari kapsula pada hilus mengikuti pembuluh darah masuk ke dalam membentuk lobuli-lobuli kecil. Di dalam lobulus terdapat jaringan penyokong yang berupa jala-jala retikuler, yang menyambung dengan jaringan intralobularis.^{29,30}

Jaringan ikat portal/interlobular yang merupakan lanjutan dari kapsula, mengelilingi unit struktural utama hepar yang tersusun sebagai lobulus hepar. Lobulus hepar dipisahkan oleh jaringan pengikat dan pembuluh-pembuluh darah. Pembuluh darah terdapat pada pertemuan sudut-sudut poligonal yang berbentuk segitiga yang biasa disebut trigonum Kiernan atau area portal. Pada daerah tersebut terdapat saluran-saluran yang disebut sebagai trias portal, terdiri dari cabang arteria hepatica, cabang vena porta dan duktus biliaris. Serta ditambah pembuluh limfe yang terdapat diantara jaringan interlobularis.^{29,30}

Secara makroskopis tampak sebagai silinder/prisma yang tak teratur dengan ukuran 1 mm x 2 mm dan jumlah seluruhnya ± 1 juta. Secara kasar tampak pada potongan melintang mempunyai 6 sudut (hexagonal) dengan ukuran bervariasi. Lobulus hepar pada potongan melintang tersusun dari sel-sel parenkhim hepar yang di tengahnya terdapat pusat pembuluh darah kecil yaitu vena centralis dan dipisahkan oleh celah yang disebut dengan sinusoid hepar. Dinding sinusoid

dilapisi oleh selapis sel endotel yang tidak kontinyu (mempunyai pori-pori). Celah yang memisahkan sel-sel endotel dengan hepatosit yang berisi mikrovili dari hepatosit disebut celah disse.^{29,30}

Selain itu pada sinusoid juga terdapat sel kupfer, sel ini adalah sel fagosit/makrofag yang berfungsi untuk memfagosit eritrosit tua, memakan hemoglobin dan sekresi protein yang berkaitan dengan respon imunologi. Sel stellata yang berada di celah disse disebut juga sel penimbun lemak (liposit), sel ini mampu menyimpan vitamin A yang berasal dari luar. Dan juga mampu berdiferensiasi menjadi fibroblas didalam lobulus. Hepatosit atau sel hepar berbentuk polihedral dengan batas jelas dan inti bulat ditengah. Didalam sitoplasma terdapat lisosom, peroksisom, butir-butir glikogen serta tetes lemak.

Sistem saluran empedu bermula dari kanalikuli biliaris yang kemudian bergabung menjadi duktus heping dan duktus biliaris terminal atau biasa disebut duktus biliaris saja. Kemudian bergabung menjadi duktus biliaris interlobularis di area portal (intrahepatik). Selanjutnya membentuk duktus biliaris ekstrahepatik yaitu duktus hepaticus kanan dan kiri yang selanjutnya menyatu membentuk duktus hepaticus komunis. Saluran ini menyatu dengan duktus sistikus dari kandung empedu yang selanjutnya membentuk duktus biliaris komunis yang bermuara diduodenum pada papila duodeni mayor duktus koledokus.³⁰

2.1.4. Proses Metabolisme Obat di Hepar

Setiap obat akan mengalami proses farmakokinetik di dalam tubuh. Proses ini mencakupi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Proses metabolisme obat khususnya terjadi di hepar, yaitu di membran *endoplasmic reticulum* (mikrosom)

dan di sitosol. Metabolisme bisa di tempat selain hepar (ekstra hepatic) ada di dinding usus, ginjal, paru, darah, otak dan kulit, juga dilumen kolon.²

Tujuan dari metabolisme sendiri adalah obat yang awalnya non polar (larut lemak) diubah menjadi polar (larut air) sehingga dapat diekskresi melalui ginjal atau empedu. Dengan ini diharapkan obat aktif menjadi inaktif sehingga tidak berbahaya saat dikonsumsi. Namun beberapa dapat berubah menjadi lebih aktif bila asalnya prodrug, kurang aktif atau kadang bisa menjadi toksik.²

Reaksi metabolisme sendiri terdiri dari reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I terdiri dari oksidasi, reduksi, dan hidrolisis dimana obat diubah menjadi lebih polar, dengan akibat menjadi inaktif, lebih aktif atau kurang aktif. Sedangkan reaksi fase II adalah reaksi konjugasi dengan substrat endogen: asam glaukuronat, asam sulfat, asam asetat, atau asam amino dan hasilnya diubah menjadi sangat polar, dengan demikian hampir selalu tidak aktif. Obat dapat mengalami reaksi fase I saja atau reaksi fase II saja atau reaksi fase I dan diikuti dengan reaksi fase II. Pada fase I, obat dibubuhi gugus polar seperti gugus hidroksil, gugus amino, karboksil, sulfhidril, dan sebagainya untuk dapat bereaksi dengan substrat endogen pada reaksi fase II.²

Reaksi yang paling penting dalam proses metabolisme obat adalah oksidasi oleh enzim *cytochrome* P450 (CYP), yang disebut juga enzim mono-oksigenase, atau *mixed function oxidase* (MFO) dalam endoplasmic retikulum (mikrosom) hepar. Ada sekitar kurang lebih 50 jenis isoenzim CYP pada manusia yang dapat aktif, namun dari seluruh jenis isoenzim CYP tersebut hanya beberapa yang penting untuk proses metabolisme obat, antara lain: CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C, CYP1A1/2, dan CYP2E1.²

Diantara semuanya itu, CYP3A4/5 merupakan enzim sitokrom P₄₅₀ paling banyak (30% dari total enzim sitokrom P₄₅₀ dalam hepar) dan juga yang paling penting karena memetabolisme hampir 50% obat, maka berperan penting dalam metabolisme dan eliminasi lintas pertama berbagai obat. Isoenzim ini terdapat diepitel usus halus dan ginjal. Membawa dampak yang besar induksi dan inhibisi dalam meningkatkan atau menurunkan efek dari banyak obat akibat peningkatan atau penurunan bioavailabilitas dan kadarnya dalam darah.²

2.1.5. Hepatotoksisitas Akibat Obat

2.1.5.1. Mekanisme Kerusakan Sel Hepar Akibat Obat

Proses Kerusakan hepar di pengaruhi oleh beberapa faktor yaitu: jenis zat kimia yang terlibat, dosis yang diberikan, dan lamanya paparan zat tersebut. Pada dasarnya setiap yang namanya zat kimia pasti memiliki sifat racun dan setiap keracunan ditentukan oleh dosis dan cara pemberian. Banyak faktor yang dapat digunakan untuk mengetahui apakah zat tersebut bersifat racun, namun dosis merupakan faktor utama yang terpenting, untuk menentukan zat tersebut toksik.³¹

Kerusakan hepar oleh obat dapat dibagi menjadi dapat diduga dan yang tidak dapat diduga. Kerusakan hepar oleh obat yang dapat diduga ialah menyebabkan efek ke hepar yang berulang-ulang. Kriterianya adalah setiap individu mengalami kerusakan hepar bila diberikan dalam dosis tertentu, beratnya kerusakan hepar bergantung dosis, kerusakan biasanya dapat diadakan pada hewan percobaan, lesi hepar yang terjadi biasanya jelas, mempunyai interval waktu yang singkat antara pencernaan obat dan reaksi melawan. Banyak reaksi obat yang toksik terjadi karena hepar melakukan konversi terhadap obat menjadi metabolit berupa kimia reaktif

konvalen yang dapat mengikat protein nukleofilik pada hepatosit hingga terjadi nekrosis.³²

Kerusakan hepar oleh obat yang tidak dapat diduga disebut juga dengan idiosinkrasi. Meskipun kasus idiosinkrasi ini jarang, namun kadang-kadang hal ini timbul karena reaksi hipersensitivitas yang disertai demam, bercak kulit, eosinofilia. Hal ini dimungkinkan karena agen atau metabolitnya berlaku sebagai haptan untuk membentuk antigen yang sensitif. Beberapa tandanya adalah insidens yang sangat rendah (lebih kecil dari 1%) pada individu yang menggunakan obat, kerusakan tidak tergantung dari dosis, berminggu-minggu sampai berbulan-bulan berlalu antara pencernaan obat dan reaksi melawan. Lesi ini tidak dapat dilakukan pada hewan percobaan sehingga lesi ini sering tidak dapat diketahui pada penelitian toksikologi dan percobaan klinik awal.³²

2.1.5.2. Pola Morfologi Kerusakan Hepar

Berbagai mekanisme dapat mendasari toksisitas obat. Biasanya reaksi toksik merupakan kelanjutan dari efek farmakodinamik. Karena itu, gejala toksik merupakan efek farmakodinamik. Pada kerusakan hepar, perubahan struktur dapat bersifat reversibel dan ireversibel.

A. Jejas reversibel

1) Penimbunan lemak

Ditandai dengan penimbunan trigliserida didalam parenkhim intraseluler. Sering ditemukan pada hepar, jantung dan ginjal. Pada hepar, penimbunan lemak terjadi akibat alkoholisme, diabetes melitus, malnutrisi, dan keracunan. Ketidakseimbangan antara pemasukan, pemakaian, dan pembuangan lemak terjadi melalui mekanisme:

- a) Terjadinya peningkatan transport trigliserida atau asam lemak ke dalam sel.
- b) Penurunan mobilisasi lemak dari sel, yang sering diperantarai oleh penurunan produksi apoprotein yang diperlukan untuk transport lemak. Karenanya penimpunan lemak berkaitan dengan disagregasi ribosom dan penurunan sintesis protein akibat kegagalan produksi ATP.
- c) Penurunan penggunaan lemak oleh sel.
- d) Produksi lemak yang berlebihan dalam sel.³³

2) Pembengkakan sel

Pembengkakan adalah manifestasi awal yang ada pada hampir semua jenis jejas sel, hal ini dikarenakan adanya pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel, akibat gangguan pengaturan ion dan volume karena kehabisan produksi ATP. Bila air berlanjut tertimbun dalam sel, vakuol-vakuol kecil jernih tampak dalam sitoplasma yang diduga merupakan retikulum endoplasma yang melebar dan menonjol keluar atau segmen pecahannya. Gambaran jejas ini kadang-kadang disebut sebagai degenerasi hidropik atau degenerasi vakuol. Bila degenerasi ini terbentuk lebar sering disebut degenerasi vakuoler. Selanjutnya hepatosit yang membengkak juga akan tampak edematosa dengan sitoplasma ireguler bergumpal dan rongga-rongga jernih yang lebar.³⁴

B. Jejas Ireversibel

1) Nekrosis

Pada manusia, jejas ireversibel akan diikuti dengan kematian sel dimana didalam sel terjadi proses degradatif berupa heterolisis (terjadinya penghancuran dari luas sel oleh enzim seperti dari bakterim leukosit) atau autolisis (penghancuran

oleh enzim intraseluler, misal protease, lipase). Nekrosis sel dapat terjadi secara langsung atau dapat mengikuti degenerasi sel (jejas reversibel).³³

Nekrosis dapat dibagi tiga berdasarkan lokasinya yaitu nekrosis fokal, nekrosis zona, nekrosis submasif. Nekrosis sel hepar fokal adalah nekrosis yang terjadi secara acak pada satu sel atau sekelompok sel kecil sel pada seluruh daerah lobulus-lobulus hepar. Nekrosis ini dikenali pada biopsi melalui badan asidofilik yang merupakan sel hepar nekrotik dengan inti piknotik atau lisis dan sitoplasma terkoagulasi berwarna merah muda. Selain itu dapat dikenali juga pada daerah lisis hepar yang dikelilingi oleh kumpulan sel kupfer dan sel radang. Nekrosis zona sel hepar adalah nekrosis sel hepar yang terjadi pada regio-regio yang identik disemua lobulus hepar, sedangkan nekrosis submasif merupakan nekrosis sel hepar yang meluas melewati batas lobulus, sering menjembatani daerah portal dengan vena sentralis (bridging necrosis).³³

2) Fibrosis

Fibrosis merupakan akumulasi matriks ekstraseluler yang merupakan respon dari cedera akut atau kronik pada hepar. Pada tahap awal, fibrosis mungkin terbentuk didalam atau disekitar saluran porta atau vena sentralis atau mungkin mengendap langsung didalam sinusoid. Hal ini merupakan reaksi penyempuhan terhadap cedera.³⁴

Cedera pada hepatosit akan mengakibatkan pelepasan sitokin dan faktor solubel lainnya oleh sel kupfer serta sel tipe lainnya pada hepar. Faktor-faktor ini akan mengaktivasi sel stelata yang akan mensintesis sejumlah besar komponen matriks ekstraseluler.³⁴

2.1.6. Tes Fungsi Hepar

Tes fungsi hepar (LFT) adalah salah satu tes darah skrining yang paling umum diminta. Apakah untuk diagnosis penyakit hepar yang dicurigai, monitor aktivitas penyakit atau hanya sebagai analisis darah rutin, tes ini dapat memberikan beberapa informasi tentang proses penyakit. Pada tes fungsi hepar, hanya bilirubin dan albumin yang dapat menjadi indikator untuk informasi mengenai kapasitas fungsional di hepar. Pada tingkat dasar dalam evaluasi, enzim hepar hanya dapat memberikan informasi apakah pasien dengan gangguan primer itu hepatitis atau kolestatik.³⁵

Tes laboratorium sering kali digunakan untuk memastikan diagnosis (bersama-sama dengan riwayat kesehatan dan pemeriksaan jasmani) serta untuk memantau penyakit dan pengobatan. Banyak tes laboratorium untuk mengukur kadar enzim. Ini karena bila jaringan rusak, sel mati dan enzim dilepas ke dalam darah. Kadar enzim ini diukur, dan tes ini sering kali disebut tes fungsi hepar. Sistem organ yang serumit hepar akan sering dinilai dengan menggunakan beberapa tes. Ini karena lebih dari satu sistem dapat melepaskan enzim yang sama bila jaringan rusak. Oleh karena itu, untuk menentukan bagaimana hepar bekerja, dan apa yang mungkin menyebabkan masalah, ada beberapa tes yang mungkin dilakukan bersama dan secara kolektif yang disebut tes fungsi hepar. Tes yang umum dilakukan adalah *Aspartat Transaminase* (AST), yang di Indonesia lebih sering disebut sebagai *Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), dan *Alanine Transaminase* (ALT) yang biasanya di Indonesia disebut sebagai *Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase* (SGPT).

SGOT dan SGPT akan menunjukkan jika terjadi kerusakan atau radang pada jaringan hepar. SGPT lebih spesifik terhadap kerusakan hepar dibanding SGOT. Adalah hal yang biasa bila terjadi sedikit peningkatan (hingga dua kali angka normal) kadar SGOT dan SGPT. Namun, kadar SGOT dan SGPT lebih dari dua kali angka normal, umumnya dianggap bermakna dan membutuhkan pemeriksaan lebih jauh. *Alkaline phosphatase* adalah tes lain yang mungkin dilakukan jika ada perheparan mengenai hepar, dan dapat menunjukkan sumbatan dalam sistem saluran pembuangan dari empedu.

Lactic Acid Dehydrogenase (LDH) adalah enzim non-spesifik yang dapat meningkat bila hepar rusak. *Gamma Glutamyl Transferase* (GGT) adalah enzim yang kadarnya diukur untuk skrining penyakit hepar dan untuk memantau sirosis (pengerasan atau parut/sikatrik pada hepar, terutama akibat kecanduan alkohol). Ini juga bermanfaat untuk mendiagnosis sumbatan pada saluran yang mengalirkan cairan empedu dari hepar ke usus.

Selain itu, bilirubin juga dipakai untuk menilai hepar. Bilirubin bukanlah enzim. Senyawa ini adalah hasil penguraian sel darah merah oleh hepar. Kadar bilirubin dapat meningkat jika hepar tidak berfungsi atau ada kelebihan sel darah merah yang dihancurkan. Kadarnya juga dapat meningkat jika ada sumbatan pada saluran yang mengalirkan cairan empedu dari hepar. Tes air seni terhadap urobilinogen, hasil sampingan dari metabolisme bilirubin dalam saluran pencernaan, dapat bermanfaat untuk menentukan apakah gejala yang dirasakan berhubungan dengan penghancuran sel darah merah, penyakit hepar atau saluran yang tersumbat.

Tabel 2. Patofisiologi enzim-enzim hepar³⁵

Alanine Transaminase (ALT)	<ul style="list-style-type: none"> a. Diproduksi di Hepatosit. b. Sebagai marker yang sangat spesifik untuk cedera hepatoseluler. c. Relatif konsentrasi lebih rendah di jaringan lain sehingga lebih spesifik daripada AST. d. Dengan adanya penggunaan obat-obat tertentu atau selama latihan berat dapat terjadinya peningkatan.
Aspartate Transminase (AST)	<ul style="list-style-type: none"> a. Dibedakan menjadi dua isoenzim berdasarkan tes AST standar b. Isoenzim mitokondria diproduksi di hepatosit dan bereaksi terhadap stress membran seperti ALT. c. Isoenzim sitosol terdapat di otot rangka, otot jantung dan jaringan ginjal. d. Dapat mengindikasikan adanya kerusakan hepatoseluler dengan meningkatnya kadar AST yang juga erat kaitannya dengan ALT.
Alkaline Phosphatase (ALP)	<ul style="list-style-type: none"> a. Sekelompok isoenzim yang berfungsi untuk depolarisasi berbagai molekul diseluruh tubuh. b. Diproduksi di membran sel yang melapisi saluran empedu dan canaliculi. c. Dapat juga diproduksi di ginjal, usus, leukosit, plasenta, dan tulang. d. Terjadi peningkatan fisiologi pada kehamilan atau pada anak dalam masa pertumbuhan e. Terjadi peningkatan patologis pada penyakit Paget , ginjal dan dengan metastasis ke tulang.
Gamma Glutamyl Transferase (GGT)	<ul style="list-style-type: none"> a. Terdapat didalam hepar, ginjal, pankreas, dan usus b. Ditemukan dalam mikrosom hepatosit dan sel epitel bilier c. Peningkatan GGT berhubungan dengan peningkatan ALP yang erat kaitannya dengan obstruksi saluran empedu.

2.2. Uji Toksisitas

Manusia selalu berinteraksi dengan berbagai macam bahan atau senyawa kimia baik yang alami maupun buatan, hal ini dikarenakan aktivitas manusia itu sendiri. Toksikan dapat terdistribusi ke berbagai tubuh karena adanya penyerapan oleh saluran pencernaan, paru-paru dan kulit.³⁶ Toksisitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu bahan, zat atau senyawa kimia untuk menghasilkan kerusakan jika dipaparkan terhadap suatu organisme dan juga dapat berefek terhadap struktur organisme seperti sel (sitotoksisitas) atau organ tubuh seperti hepar (hepatotoksisitas).

Uji toksisitas digunakan untuk mempelajari pengaruh suatu bahan kimia toksik atau bahan pencemar terhadap organisme tertentu. Dalam uji toksisitas perlu dibedakan obat herbal yang dipakai secara singkat dan jangka waktu lama.³⁷

Pengujian toksisitas biasanya dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu:

1. Uji toksisitas akut

Uji ini dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji sebanyak satu kali atau beberapa kali dalam jangka waktu 24 jam.

2. Uji toksisitas jangka pendek (subkronik)

Uji ini dilakukan dengan memberikan bahan tersebut berulang-ulang, biasanya setiap hari atau lima kali seminggu, selama jangka waktu kurang lebih 10% dari masa hidup hewan, yaitu 3 bulan untuk tikus dan 1 atau 2 tahun untuk anjing.

3. Uji toksisitas jangka panjang (kronik)

Percobaan jenis ini mencakup pemberian obat secara berulang selama 3-6 bulan atau seumur hewan, misalnya 18 bulan untuk tikus, 24 bulan untuk tikus dan 7-10 tahun untuk anjing dan monyet.¹⁸

2.2.1. Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut dengan menggunakan hewan coba dilakukan untuk deteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian zat tersebut dengan dosis tunggal ataupun dosis berulang yang diberikan dalam waktu kurang dari 24 jam, apabila diberikan secara berulang, maka interval tidak kurang dari 3 jam.³⁸

Penilaian toksistas akut ditentukan dari kematian hewan coba sebagai parameter akhir. Hewan yang mati selama percobaan dan yang hidup sampai akhir percobaan diotopsi untuk dievaluasi gejala-gejala toksisits dan selanjut dilakukan pengamatan secara histopatologi.

Tabel 3. Kategori Toksik Menurut TA. Loomis.¹⁷

Kategori	LD ₅₀
Luar Biasa Toksik	1 mg/kg atau kurang
Sangat Toksik	1-50 mg/kg
Cukup Toksik	50-500 mg/kg
Sedikit Toksik	0.5-5 g/kg
Praktis Tidak Toksik	5-15 g/kg
Relatif Kurang Berbahaya	> 15 g/kg

Penelitian uji toksisitas akut ini dilakukan untuk menentukan *dosis lethal* (LD₅₀). LD₅₀ didefinisikan sebagai dosis dari zat kimia yang dapat menimbulkan kematian sampai 50% dari jumlah hewan yang diujikan.³⁹ Pengujian ini dapat menunjukkan organ sasaran yang mungkin dirusak serta memberikan petunjuk tentang dosis yang sebaiknya digunakan dalam pengujian yang lebih lama.

2.3. Produk X

Kandungan utama produk X untuk penelitian sebagai berikut ini:

2.3.1. Languatis rhizoma

Languatis rhizoma atau lengkuas. umumnya masyarakat memanfaatkannya sebagai campuran bumbu masak dan pengobatan herbal. Rimpang lengkuas mengandung lebih kurang 1 % minyak atsiri berwarna kuning kehijauan yang terutama terdiri dari metil-sinamat 48 %, sineol 20 % - 30 %, eugenol, kamfer 1 %, seskuiterpen, δ -pinen, galangin, dan lain-lain. Penelitian yang lebih intensif menemukan bahwa rimpang lengkuas mengandung zat-zat yang dapat menghambat enzim xanthin oksidase sehingga bersifat sebagai antitumor, yaitu trans-p-kumari diasetat, transkoniferil diasetat, asetoksi chavikol asetat, asetoksi eugenol asetat, dan 4-hidroksi benzaidehida.⁴⁰

2.3.2. Zingiberis aromaticae rhizoma

Zingiberis aromaticae rhizoma biasa disebut sebagai lempuyang wangi. Tanaman ini sangat populer di Indonesia karena hanya dapat ditemukan didaerah tropis Asia. Ramuan alami ini digunakan oleh masyarakat untuk menambah rasa pada makanan atau juga bisa untuk obat, biasanya bermanfaat untuk otot dan nyeri sendi. Zat berkhasiat utama pada tanaman ini adalah minyak atsiri yang mengandung zermbon bumolen dan limonene. Bahan tanaman ini telah dikonfirmasi secara klinis berguna untuk anti inflamasi pada kasus osteoarthritis atau nyeri lainnya ditubuh manusia.⁴¹

2.3.3. Retrofracti fructus

Retrofracti fructus di Indonesia disebut juga cabe jawa merupakan tumbuhan asli indonesia. Bagian cabe jawa yang sering dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia adalah bagian buah dan akarnya, dimana kandungan pada bagian tersebut sangat banyak. Buah cabe jawa mengandung zat pedas piperine, chavicine, palmitic

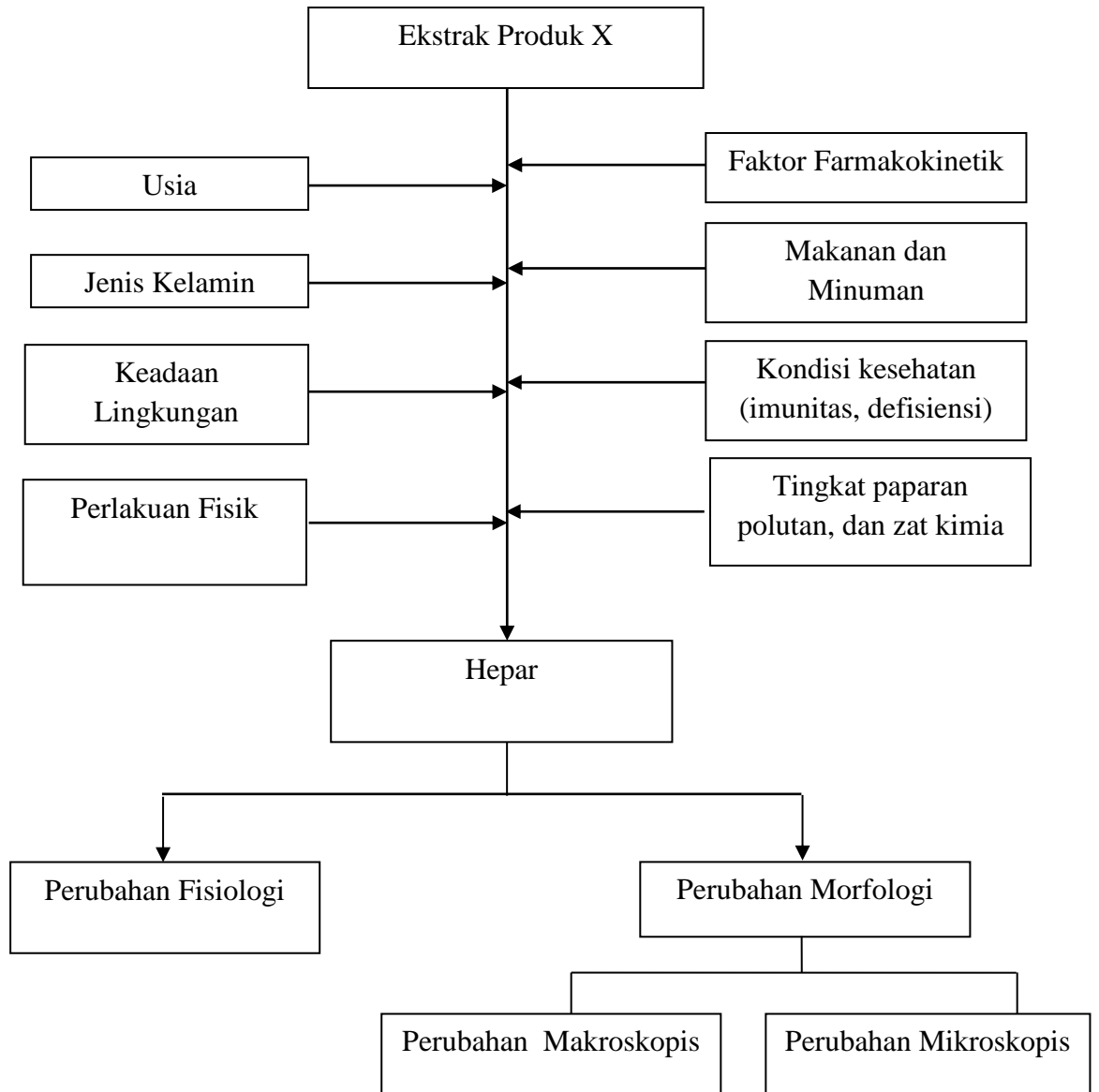
acids, tetrahydropiperic acid, 1-undecyclenyl-3-4-methylenedioxy benzene, piperidin, minyak asiri, N-isobutyldeka-trans-2-trans-4-dienamide, dan sesamin. Piperine sendiri mempunyai daya antipiretik, analgesik, antiinflamasi, dan menekan susunan saraf pusat. Bagian akar mengandung piperine, pipartine dan piperlonguminine.^{42,43}

2.3.4. Curcuma rhizoma

Curcuma xanthorrhiza Rhizomae atau disebut temulawak merupakan salah satu bahan baku obat herbal yang banyak tersebar di Indonesia dan banyak dibudidayakan oleh masyarakat dalam pembuatan jamu secara herbal. Komponen utama rimpang temulawak terdiri dari tiga fraksi yaitu fraksi pati, kurkuminoid, dan minyak atsiri. Fraksi pati merupakan kandungan yang terbesar pada rimpang temulawak (pati 48,18%-59,64%). Pati rimpang temulawak terdiri dari abu, protein, lemak, karbohidrat, serat kasar, kalium, natrium, kalsium, magnesium, besi, mangan, dan kadmium.⁴⁴ Fraksi kurkuminoid (1,60%-2,20%) terdapat pada rimpang terdiri atas senyawa berwarna kuning kurkumin dan turunannya.⁴⁵ Minyak atsiri (6,00%-10,00%) terdiri dari isofuranogermakren, trisiklin, alloaromadendren, germakren, xanthorrhizol.⁴⁶ Kurkuminoid rimpang temulawak terdiri atas dua jenis senyawa yaitu kurkumin dan desmetoksikurkumin yang berkhasiat menetralkan racun, menghilangkan rasa nyeri sendi, meningkatkan sekresi empedu, menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida darah, antibakteri, serta dapat mencegah terjadinya pelemakan dalam sel-sel hepar dan sebagai antioksidan penangkal senyawa-senyawa radikal yang berbahaya.^{45,47}

2.4. Kerangka Teori

Kerangka teori pada penelitian ini disajikan pada skema sebagai berikut



Gambar 1. Diagram Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian ini disajikan sebagai berikut.



Gambar 2. Diagram Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian ekstrak produk X secara akut terhadap gambaran makroskopis dan mikroskopis hepar tikus.