

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Temulawak

##### 2.1.1 Taksonomi

Temulawak dengan nama ilmiah *Curcuma xanthorrhiza* merupakan tanaman obat-obatan yang tergolong dalam suku temu-temuan *Zingiberacea*. Di hutan-hutan daerah tropis temulawak mudah ditemukan. Temulawak juga berkembang biak di tanah tegalan sekitar pemukiman, terutama pada tanah yang gembur, sehingga rimpangnya mudah berkembang menjadi besar. Daerah tumbuhnya selain di dataran rendah juga dapat tumbuh baik sampai pada ketinggian tanah 1.500 meter di atas permukaan laut<sup>21</sup>. Klasifikasi temulawak adalah sebagai berikut<sup>22</sup> :

Divisi : *Spermatophyta*

Sub divisi : *Angiospermae*.

Kelas : *Monocotyledonae*.

Ordo : *Zingiberales*.

Keluarga : *Zingiberaceae*.

Genus : *Curcuma*.

Spesies : *Curcuma xanthorrhiza* Roxb.

### 2.1.2 Morfologi

Penampakan dari temulawak sepintas hampir serupa dengan temu putih (*Curcuma zedoaria* [Berg] Rosc). Hanya, warna bunga dan rimpangnya berbeda. Bunga temu putih berwarna putih dengan tepi merah, sedangkan warna bunga temulawak sender berwarna jingga kecoklatan<sup>21</sup>.

Temulawak merupakan tanaman tahunan, berwarna hijau dan coklat gelap. Tinggi batangnya antara 1,5 cm sampai 2,0 cm, paling tinggi disbanding kerabat-kerabat semarganya. Batangnya tersusun atas upih-upih daun seperti halnya upih-upih daun yang ada pada pisang, tumbuh tegak dan lurus. Daunnya seperti mata lembing jorong agak melonjong. Telapak daunnya berwarna hijau tua, bergaris-garis coklat lebarnya antara 1 cm sampai 2,5 cm, berbintik-bintik jernih hijau muda<sup>21</sup>.

Akar temulawak terdiri dari umbi akar yang berbentuk silinder pusat berwarna kuning-tua dan kulit berwarna kuning-muda, dengan garis diameter sampai 6cm. Akar dari temulawak adalah rimpang. Rimpang merupakan bagian batang di bawah tanah.. Rimpang temulawak berukuran paling besar di antara semua rimpang genus *Curcuma*. Rimpang temulawak terdiri dari rimpang induk dan rimpang anakan<sup>21</sup>.

Rimpang induknya berbentuk bulat seperti telur dan berwarna kuning tua atau coklat kemerahan. Bagian dalam berwarna jingga kecoklatan. Dari rimpang induk keluar rimpang kedua yang lebih kecil jumlahnya sekitar 3-7 buah dengan warna

yang lebih muda dan bentuk bermacam-macam. Baunya harum dan rasana pahit agak pedas<sup>21</sup>.



**Gambar 1.** Rimpang Temulawak dan Tanaman Temulawak<sup>21</sup>

### **2.1.3 Kandungan dan Senyawa Kimia Temulawak**

Rimpang temulawak mengandung zat kurkumin, minyak atsiri, pati, protein, lemak (fixed oil), selulosa, dan mineral. Diantara komponen tersebut, yang paling banyak kegunaannya adalah pati, kurkuminoid, dan minyak atsiri. Ketiga zat ini banyak digunakan, baik dalam industri maupun dalam rumah tangga<sup>21</sup>.

Pati merupakan komponen terbesar dari rimpang temulawak. Pati temulawak dapat digunakan sebagai bahan makanan yang mudah dicerna untuk itu cocok sebagai makanan bayi, orang yang baru sembuh dari sakit dan dapat sebagai campuran bahan makanan yang menjadi sumber karbohidrat<sup>21</sup>.

Minyak atsiri mempunyai khasiat sebagai peluruh empedu atau yang biasa disebut kolagoda. Minyak ini dapat digunakan sebagai campuran obat rematik. Kurkuminoid pada temulawak terdiri dari kurukumin dan desmetoksikurkumin, berbeda dengan kandungan di rimpang kunyit (*Curcuma dosmetica Vahl*), temulwak mempunyai tambahan kandungan bisdesmetoksikurkumin. Rimpang temulawak lebih efektif untuk eksresi empedu dibanding rimpang kunyit, ini disebabkan adanya aktivitas kerja bisdesmetoksikurkumin antagonis dengan aktivitas kerja kurkumin dan desmetoksikurkumin<sup>21</sup>.

No.	Komponen	Besaran
1.	Abu	0,37%
2.	Protein	1,52%
3.	Lemak	1,35%
4.	Serat Kasar	0,80%
5.	Karbohidrat	79,96%
6.	Kurkumin	15,00 ppm
7.	K	11,45 ppm
8.	Na	6,38 ppm
9.	Ca	19,07 ppm
10.	Mg	12,72 ppm
11.	Fe	6,68 ppm
12.	Mn	0,82 ppm
13.	Cd	0,02 ppm

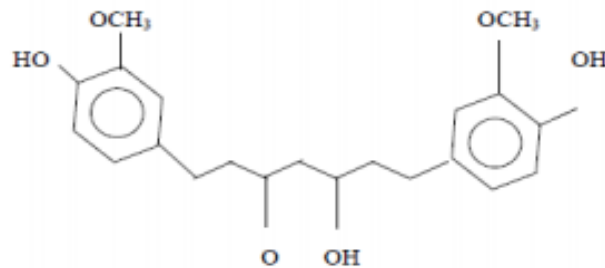
**Tabel 2.** Komposisi kandungan zat Rimpang Temulawak<sup>21</sup>

#### 2.1.4 Kandungan Zat Antioksidan Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*)

Secara kimiawi, kurkuminoid pada rimpang temulawak turunan dari diferuloilmetan yang merupakan senyawa dimetoksi diferuloilmetan (kurkumin) dan

monodesmetoksi diferuloilmetan (desmetoksikurkumin). Kadar kurkumin pada kurkuminoid rimpang temulawak sekitar 58 – 71 % dan desmetoksikurkumin sekitar 29 – 42 %.

Kurkumin mempunyai rumus molekul  $C_{21}H_{20}O_6$  (Bobot molekul = 368)<sup>21</sup>.



**Gambar 2.** Struktur kimia kurkumin

Penelitian terdahulu menyebutkan kurkuminoid pada rimpang temulawak dapat menetralkan racun, menghilangkan rasa nyeri sendi, menurunkan kadar kolesterol darah, mencegah pembentukan lemak dalam sel hepar dan sebagai antioksidan. Antioksidan sebagai zat kimia yang secara bertahap akan teroksidasi dengan adanya efek seperti cahaya, panas, logam peroksida atau secara langsung bereaksi dengan oksigen. Antioksidan terbagi dalam 2 macam, yaitu antioksidan alam dan antioksidan sintesis<sup>23</sup>.

Kurkumin yang terdapat pada temulawak adalah antioksidan alam dimana aktifitasnya lebih besar dibanding dengan  $\alpha$  tokoferol jika diuji dalam minyak.

Kurkumin merupakan molekul dengan kadar polifenol yang rendah namun memiliki aktivitas biologi yang tinggi sebagai antioksidan. Senyawa fenol yang terdapat pada temulawak juga bisa sebagai antioksidan karena kemampuannya meniadakan radikal-radikal bebas dan radikal peroksida sehingga efektif dalam menghambat oksidasi lipida<sup>23</sup>.

## **2.2 Hepar**

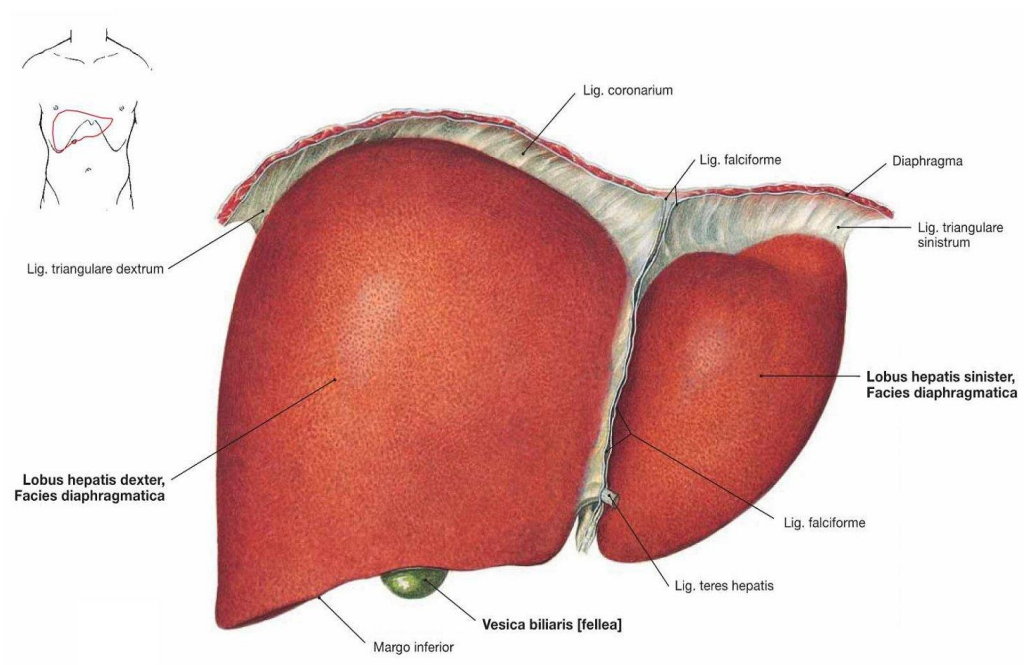
### **2.2.1 Anatomi**

Hepar merupakan kelenjar terbesar dan organ metabolik utama pada tubuh. Hepar dibagi menjadi Lobus dexter dan Lobus sinister yang dipisahkan oleh Ligamentum falciforme disebalah ventral. Ligamentum falciforme berlanjut sebagai Ligamentum coronarium yang kemudian menjadi Ligamentum triangulare dexter dan sinister yang menghubungkan Diaphragma. Ligamentum triangulare sinister berlanjut menjadi Appendix fibrosa hepatis. Tepi Ligamentum falciforme mengandung Ligamentum teres hepatis. Kedua Ligamentum ini berhubungan dengan dinding abdomen ventral<sup>24</sup>.

Daerah tempat keluar masuk pembuluh darah pada hepar dikenal dengan nama hilus atau porta hepatis. Pembuluh yang terdapat pada daerah ini antara lain vena porta, arteri hepatica propria, dan terdapat duktus hepaticus dextra dan sinistra. Vena pada hepar yang membawa darah keluar dari hepar menuju vena cava inferior adalah

vena hepatica. Sedangkan, pembuluh darah vena porta dan arteri hepatica alirannya menuju pada porta hepatica<sup>25,26</sup>.

Persarafan hepar dibagi menjadi dua yaitu bagian parenkim dan permukaan hepar. Bagian parenkim, persarafan 8 dikelola oleh Nervus Hepaticus yang berasal dari plexus hepaticus dan mendapatkan persarafan simpatis dan parasimpatis dari Nervus Vagus. Sedangkan pada bagian permukaannya mendapatkan persarafan dari Nervus Intercostales bawah<sup>24</sup>.



**Gambar 3.** Anatomi Hepar<sup>24</sup>

### 2.2.2 Histologi

Hepar terletak di lokasi yang strategis. Semua nutrient dan cairan yang diserap di usus masuk ke hepar melalui vena porta hepatis, kecuali produk lemak kompleks, yang diangkut oleh pembuluh limfe. Produk yang diabsorpsi mula-mula mengalir melalui kapiler-kapiler hepar yaitu sinusoid. Darah vena porta yang kaya nutrient mula-mula dibawa ke hepar sebelum masuk ke sirkulasi umum<sup>27</sup>.

Hepar terdiri atas unit-unit heksagonal yaitu lobulus hepaticus. Di bagian tengah setiap lobulus terdapat sebuah vena sentralis, yang dikelilingi secara radial oleh lempeng sel hepar, yaitu hepatosit, dan sinusoid kearah perifer. Jaringan ikat ini akan membentuk kanalis porta atau daerah porta, tempat percabangan arteri hepatica, vena porta hepatis, duktus biliaris dan pembuluh limfe<sup>27</sup>.

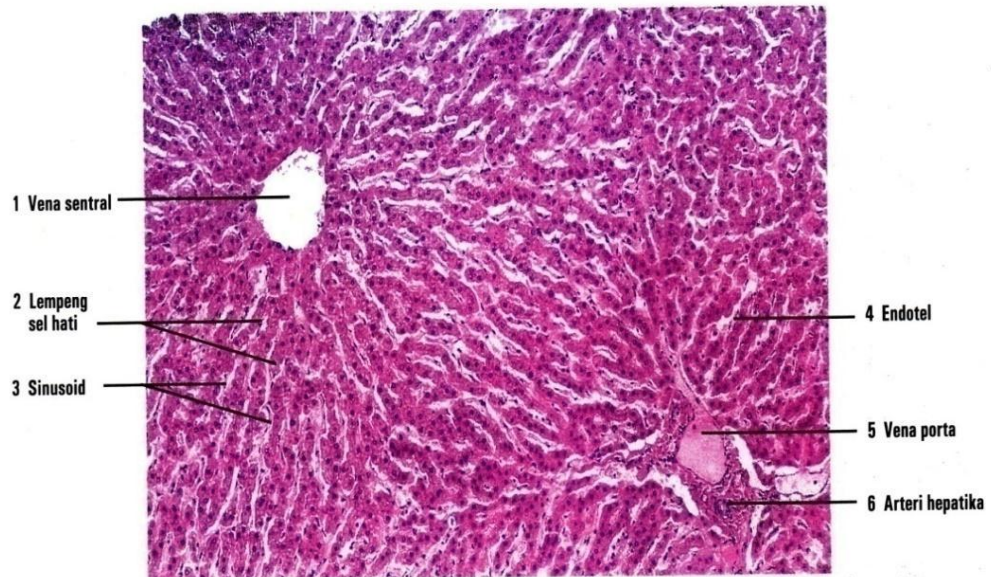
Sinusoid hepar adalah saluran darah yang melebar dan berliku-liku dan dilapisi oleh lapisan tidak utuh sel endotel berfenestra. Sinusoid hepar dipisahkan dari hepatosit di bawahnya oleh spatium perisinusoideum (Disse) subendotelial. Selain sel endotel sinusoid hepar juga mengandung makrofag, yang disebut sel Kupffer, terletak di sisi luminal sel endotel<sup>27</sup>.

Hepatosit mengeluarkan empedu ke dalam saluran yang harus disebut kanalikulus biliaris yang terletak di antara hepatosit. Kanalikulus menyatu di tepi lobulus hepar di daerah porta sebagai duktus biliaris. Duktus biliaris kemudian mengalir ke dalam duktus hepaticus yang lebih besar membawa empedu keluar ke hepar. Di dalam lobulus hepar, empedu mengalir di dalam kanalikulus biliaris ke



duktus biliaris di daerah porta, sementara darah dalam di sinusoid mengalir ke vena sentralis<sup>27</sup>.

Bagian fungsional dari hepar disebut sebagai lobulus portal, yang terdiri dari 3 lobulus klasik (unit terkecil hepar atau lobulus hepar) dan ditengahnya terdapat duktus interlobularis. Hepar terdapat unit fungsional terkecil yang disebut asinus hepar. Asinus hepar adalah bagian dari hepar yang terletak diantara vena sentralis. Asinus hepar memiliki cabang terminal arteri hepatica, vena porta dan sistem duktuli biliaris<sup>7</sup>.



**Gambar 4.** Histologi hepar<sup>27</sup>

### 2.2.3 Patologi

Jejas sel dalam hepar dapat bersifat reversibel atau ireversibel

1. Jejas reversible

a. Pembengkakan Sel

Pembengkakan merupakan manifestasi pertama yang ada hampir pada semua bentuk jejas sel, karena adanya pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel, akibat gangguan pengaturan ion dan volume karena kehilangan ATP<sup>29</sup>.

b. Perlemakan Hepar

Perlemakan hepar karena adanya akumulasi trigliserida dalam sel-sel parenkim hepar<sup>29</sup>.

2. Jejas Ireversibel

a. Nekrosis

Nekrosis sel dapat terjadi langsung atau dapat mengikuti degenerasi sel. Gambaran mikroskopik dari nekrosis dapat berupa gambaran piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Nekrosis dibagi menjadi tiga macam berdasarkan lokasinya, yaitu nekrosis fokal, nekrosis zona, dan nekrosis submasif. Nekrosis fokal adalah nekrosis yang terjadi secara acak pada satu sel atau sekelompok kecil sel pada seluruh daerah lobulus-lobulus hepar. Nekrosis ini dapat dikenali dengan biopsi melalui badan asidofilik (councilman) yang merupakan sel hepar nekrotik dengan inti piknotik atau lisis dan sitoplasma terkoagulasi berwarna

merah muda. Dapat dikenali juga pada daerah lisis sel hepar yang dikelilingi oleh kumpulan sel kupffer dan sel radang. Nekrosis zona adalah nekrosis sel hepar yang terjadi pada regio-regio yang identik disemua lobulus hepar. Dan nekrosis submasif merupakan nekrosis yang meluas melewati batas lobulus, sering menjembatani daerah portal dengan vena sentralis<sup>29</sup>.

b. Fibrosis

Fibrosis terjadi adanya akumulasi matriks ekstraseluler yang merupakan respon dari cedera akut atau kronik pada hepar. Tahap awal, fibrosis mungkin terbentuk di dalam atau di sekitar saluran porta atau vena sentralis atau mungkin mengendap langsung didalam sinusoid. Hal ini merupakan reaksi penyembuhan terhadap cedera. Cedera pada hepatosit akan mengakibatkan pelepasan sitokin dan faktor solubel lainnya oleh sel kupffer serta sel tipe lainnya pada hepar. Faktor-faktor ini akan mengaktifasi sel stelat yang akan mensintesis sejumlah besar komponen matriks ekstraseluler<sup>30</sup>.

c. Sirosis

Lanjutan dari fibrosis dan cedera parenkim menyebabkan hepar terbagi-bagi menjadi nodus hepatosit yang mengalami regenerasi dan dikelilingi oleh jaringan parut. Jaringan parut ini disebut sirosis<sup>30</sup>.

## **2.3 Rifampsin**

### **2.3.1 Definisi**

Rifampisin merupakan antibiotika semi sintetik golongan makrolida. Kelompok zat ini dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Obat ini merupakan ion zwitter, latur dalam pelarut organik dan air yang pH nya asam. Derivat lainnya ialah rifabutin dan rifapentin<sup>8</sup>. Dalam klinik banyak digunakan sebagai obat untuk antituberkulosis. Rifampisin dikenal sebagai penginduksi enzim mikrosomal hepar kuat yang berperan dalam metabolisme obat lain. Contoh obat yang metabolismenya dipengaruhi oleh rifampisin yaitu: midazolam, zolpidem, ondansetron, repaglinid, fexofenadin dan gliburid<sup>31</sup>.

Mekanisme kerja rifampisin dengan mengikat subunit  $\beta$  - RNA polymerase dependen-DNA bakteri dan karenanya menghambat pembentukan RNA. Rifampisin dapat mematikan organisme yang sulit diakses oleh banyak obat lain, seperti organisme intrasel dan yang terdapat di dalam abses dan kavitas paru<sup>32</sup>.

### **2.3.2 Efek Samping**

Rifampisin sebenarnya jarang menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Namun yang sering terjadi adalah ruam kulit, demam, mual, dan muntah. Pada pemberian berselang dengan dosis yang lebih besar sering terjadi *flu like syndrome*, nefritis interstitial, nekrosis tubular akut, dan trombositopenia<sup>8</sup>.

Ikterus adalah efek samping yang menjadi masalah. Ada enam belas kematian dari 500.000 pasien yang diobati, yang dihubungkan dengan reaksi ini. Hepatitis jarang terjadi bila pasien dengan keadaan fungsi hepar normal. Namun pada pasien

penyakit hepar kronik, alkoholisme, dan usia lanjut kejadian ikterus dapat meingkat. Pemberian rifampisin intermitten/ kurang dari dua kali seminggu dihubungkan dengan timbulnya sindrom hepatorenal. SGOT dan aktivitas fosfatase alkali yang mengalami peningkatan dapat menurun kembali bila pengobatan dihentikan<sup>8</sup>.

Pemberian rifampisin dengan terapi intermitten dan pemberian dosisnya 1.2 gram atau lebih efek samping mudah terjadi. Angka kejadian hepatotoksik rifampisin berbeda tiap Negara. Di India angka kejadian lebih tinggi dibanding Eropa atau US, diduga saat pemberian obat di India tanpa melalui penapisan terhadap penyakit atau keadaan lain, misalnya malnutrisi infestasi parasit yang luas, infeksi virus, dan predisposisi genetik<sup>8</sup>.

Efek samping lain yang mungkin timbul yaitu gangguan saluran cerna berupa rasa tidak enak di lambung, mual, muntah, kolik, dan diare yang kadang memerlukan penghentian terapi. Berbagai keluhan yang berhubungan dengan sistem saraf seperti rasa lelah, mengantuk, sakit kepala, pening, ataksia, bingung, sukar berkonsentrasi, sakit pada tangan dan kaki, dan melemahnya otot bisa terjadi<sup>8</sup>.

Reaksi hipersensitivitas berupa demam, prutitus, urtikaria, eosinophilia, dan rasa sakit pada mulut dan lidah. Hemolisis, hemoglobinuria, hematuria, insufiensi ginjal dan gagal ginjal akut juga merupakan reaksi hipersensitivitas, tapi jarang terjadi. Trompositopenia, leukopenia sementara dan anemia dapat terjadi selama terapi

berlangsung. Efek rifampisin pada kehamilan tidak diketahui, namun lebih baik menghindari obat ini saat kehamilan<sup>8</sup>.

#### **2.4 Pengaruh Rifampisin terhadap Hepar**

Rifampisin diserap dengan baik melalui oral dan diekskresikan melalui hepar ke dalam empedu. Obat ini kemudian mengalami resirkulasi enterohepatik, sebagian besar diekskresikan sebagai metabolit deasilasi di tinja dan sebagian kecil diekskresikan di urin<sup>32</sup>. Rifampisin sangat lipofilik, 80% terikat dengan plasma protein, terutama  $\alpha$ -1-asam-glikoprotein, dan memiliki waktu paruh 2-5 jam. Karena lipofilisitasnya tinggi, rifampisin menunjukkan kecenderungan untuk didistribusi dan diserap jaringan intraseluler.

Rifampisin menyebabkan cedera oksidatif hepar, membran, dan organel yang menyebabkan peroksidasi lipid dan penipisan antioksidan glutathione (GSH) dan enzim radikal bebas. Proses biotransformasi obat menghasilkan turunan reaktif dari obat-obatan dan oksidan. Spesies reaktif yang dihasilkan dapat mengikat dan/atau bereaksi dengan komponen seluler dalam hepar, dan menyebabkan kerusakan hepar yang menyebabkan penurunan fungsi hepar. Reaksi spesies reaktif dengan antioksidan seluler menyebabkan berkurangnya antioksidan yang dapat mengakibatkan stres oksidatif<sup>33</sup>.

Stres oksidatif adalah mekanisme utama hepatotoksik rifampisin yang diinduksi pada tikus percobaan. Rifampisin adalah penginduksi poten sistem CYP450

yang memediasi generasi metabolit toksik obat dan ikatan kovalen ke makromolekul hepar. Induksi stres oksidatif menyebabkan kerusakan sel, dimana sebagai konsekuensi dari disfungsi sistem pertahanan antioksidan hepar. Lipid peroksidasi merupakan proses autocatalitik, akibat dari adanya kematian sel.

Efek hepatotoksik rifampisin dipengaruhi oleh dosis yang digunakan dan proses metabolisme obat. Penanda dini hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari *aspartate aminotransferase/ serum glutamate oxaloacetate transaminase* (AST/SGOT) yang disekresikan secara paralel dengan *alanine aminotransferase/ serum glutamate pyruvate transaminase* (ALT/SGPT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar<sup>34</sup>.

## **2.5 Pengaruh Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terhadap Hepar**

Temulawak sejak lama dikenal sebagai tanaman obat, diantaranya memiliki efek farmakologis sebagai pelindung terhadap hepar atau yang bisa disebut hepatoprotektif, meningkatkan nafsu makan, antiradang, memperlancar pengeluaran empedu atau kolagogum, dan mengatasi gangguan pencernaan seperti diare, konstipasi, dan disentri. Komponen senyawa flavonoid, fenol dan kurkumin bertindak sebagai antioksidan dari rimpang temulawak.

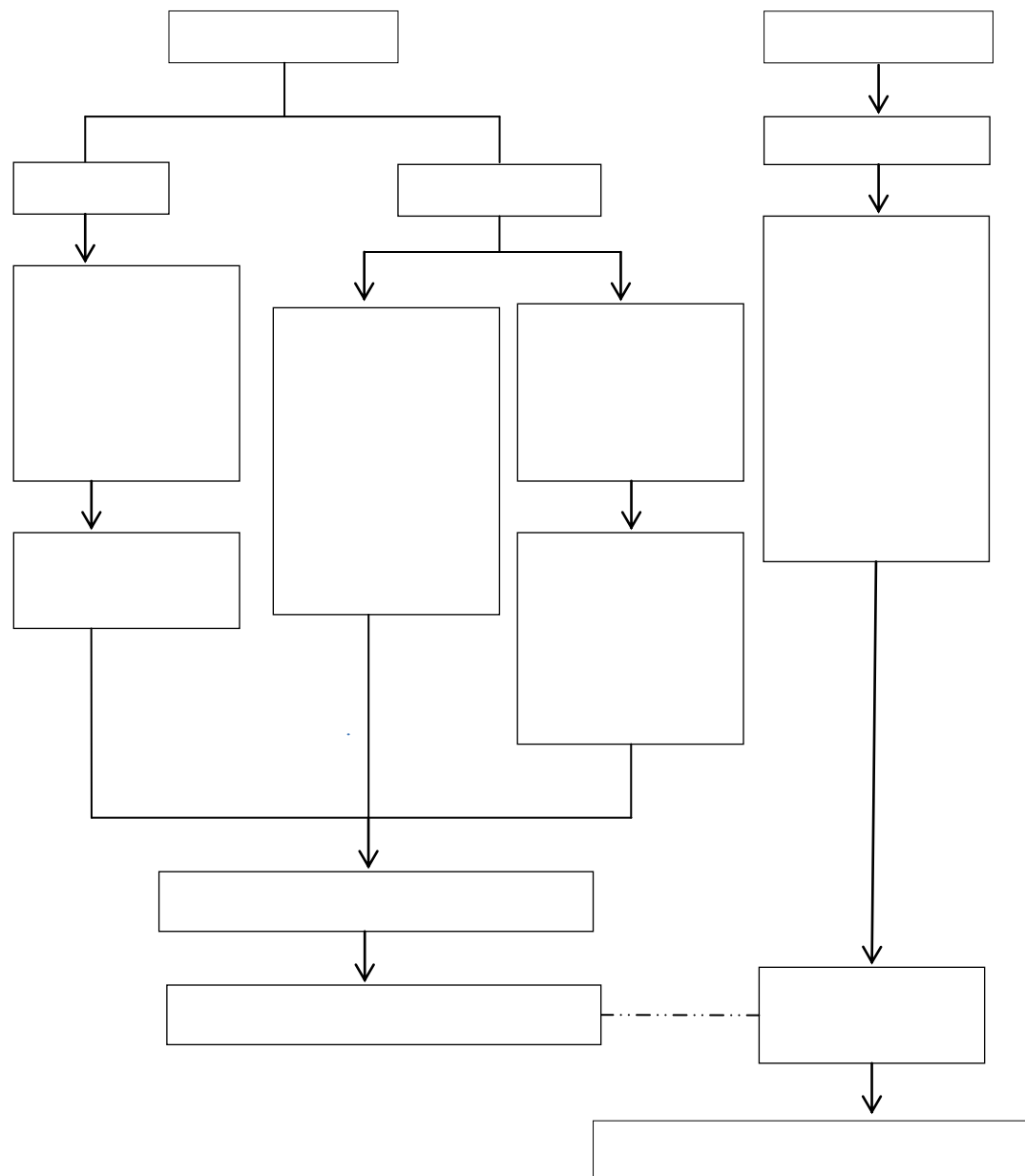
Mekanisme hepatoprotektif terjadi karena adanya kandungan kurkumin pada temulawak yang berfungsi sebagai antioksidan yang mampu menangkap ion

superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida ( $O_2^-$ ) sehingga mencegah kerusakan sel hepar karena peroksidasi lipid dengan cara dimediasi oleh enzim antioksidan yaitu *superoxide dismutase* (SOD) yang akan akan mengonversi  $O_2$  menjadi produk yang kurang toksik<sup>15,16,17,18</sup>.

Kurkumin mampu meningkatkan glutheparon S-transferase (GST) dan menghambat beberapa faktor proinflamasi seperti nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) dan profibrotik sitokin. Aktifitas penghambatan pembentukan NF- $\kappa$ B merupakan faktor transkripsi sejumlah gen penting dalam proses imunitas dan inflamasi, salah satunya membentuk TNF- $\alpha$ . Dengan cara menekan kerja NF- $\kappa$ B maka radikal bebas dari hasil sampingan inflamasi berkurang<sup>35</sup>.

## 2.6 Kerangka Teori

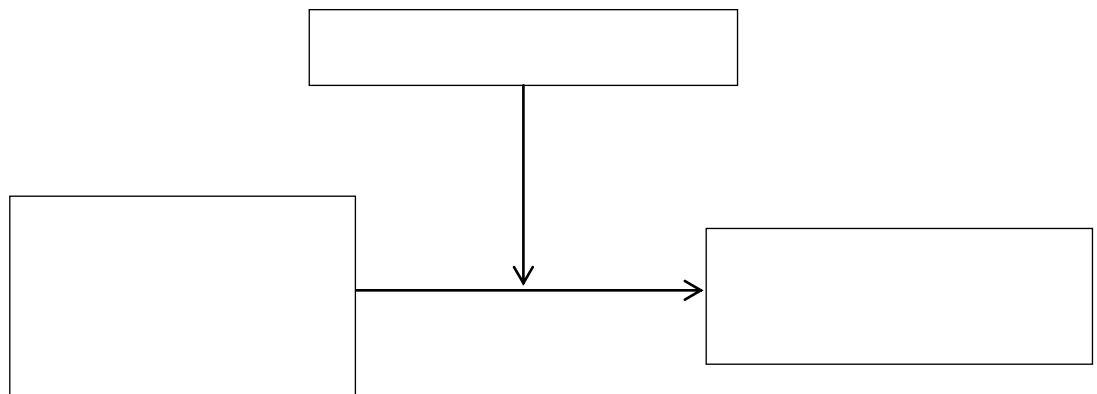




**Gambar 5.** Kerangka Teori Penelitian



## 2.7 Kerangka Konsep



**Gambar 6.** Kerangka Konsep Penelitian

## 2.8 Hipotesis

### 2.8.1 Hipotesis mayor

Pemberian ekstrak temulawak dosis bertingkat selama 14 hari berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis hepar mencit balb/c yang diinduksi rifampisin.

### 2.8.2 Hipotesis minor

1. Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis hepar mencit balb/c antara kelompok yang diberi rifampisin dosis 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak dosis 2 mg/20grBB/hari selama 14 hari dengan kelompok kontrol.
2. Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis hepar mencit balb/c antara kelompok yang diberi rifampisin dosis 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak dosis 4 mg/20grBB/hari selama 14 hari dengan kelompok kontrol.
3. Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis hepar mencit balb/c antara kelompok yang diberi rifampisin dosis 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak dosis 8 mg/20grBB/hari selama 14 hari dengan kelompok kontrol.
4. Terdapat perbandingan gambaran mikroskopis hepar mencit balb/c antar kelompok.