

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### I. Tinjauan Teoritis

##### 1. Hepar

###### a. Fungsi Hepar

Hepar merupakan organ dalam yang memegang peranan sangat penting dalam fungsi fisiologis tubuh. Meskipun fungsi fisiologis hepar ini sangat beragam, namun masing-masing fungsinya saling terkait satu sama lainnya. Fungsi fisiologis hepar yang dimaksud di atas, diantaranya adalah : (Guyton & Hall, 2005; Price & Wilson, 2006)

- 1) Fungsi vaskular untuk menyimpan makanan dan menyaring darah.

Penyaringan darah di dalam hepar dilakukan oleh sel *Kupffer* dan makrofag fagositik yang kemudian membuang bakteri dan debris dari darah dengan kecepatan tinggi. Pada keadaan gagal jantung yang disertai kongesti perifer, akan terjadi kenaikan tekanan di dalam atrium kanan sehingga tekanan balik di dalam hepar meningkat  $\pm 0,5 - 1$  liter.

2) Fungsi sekresi (pembentukan) dan ekskresi empedu.

Dimulai dengan proses konjugasi oleh sel parenkim hepar (hepatosit) kemudian dilanjutkan dengan proses ekskresi ke dalam saluran empedu.

3) Sebagai pusat aktivitas metabolik baik itu bagi karbohidrat, protein, maupun lipid.

- a) Karbohidrat, berupa proses spesifik seperti glikogenesis, glikogenolisis, dan glukoneogenesis. Bertujuan untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal dan menyediakan energi untuk tubuh.
- b) Protein. Di dalam hepar akan terjadi proses deaminasi asam amino → akan terbentuk ureum → mengeluarkan amoniak melalui urine ataupun melalui feses; pembentukan protein serum, pembentukan faktor pembekuan darah, dan penyimpanan protein dalam bentuk asam amino.
- c) Lipid. Hepar berperan dalam pembentukan sebagian besar lipoprotein, kolesterol dan fosfolipid serta pengubahan sejumlah besar karbohidrat dan protein menjadi lemak. Proses-proses yang terjadi dalam metabolisme lemak ini adalah ketogenesis, sintesis kolesterol, dan penimbunan lemak.

#### 4) Detoksifikasi.

Hepar berperan dalam biotransformasi zat-zat berbahaya (misal, obat) menjadi zat-zat yang tidak berbahaya yang kemudian diekskresikan oleh ginjal. Dalam memainkan fungsinya ini, hepar melibatkan perubahan kimia, dan / atau konjugasi terutama dengan asam glukuronat, glisin, atau sulfat.

#### 5) Penimbunan vitamin dan mineral.

Hepar menyimpan vitamin larut-lemak (A, D, E, K) juga vitamin B<sub>12</sub>, tembaga, dan besi.

#### 6) Metabolisme steroid

Hepar menginaktifkan dan menyekresikan aldosteron, glukokortikoid, estrogen, progesterone, dan testosterone.

Karena cukup banyaknya fungsi yang dilakukan hepar maka hepar juga lebih besar kemungkinan untuk terkena kerusakan baik itu dari dalam (faktor endogen, gangguan metabolik) ataupun dari luar (faktor eksogen) terutama kerusakan karena obat / toksisitas (Guyton & Hall, 2005).

### **b. Hepatotoksisitas karena Obat**

Hepatotoksisitas dipakai untuk menggambarkan kerusakan pada hepar yang dikaitkan dengan kegagalan fungsi hepar akibat penggunaan obat atau agen-agen non-infeksius lainnya (Navarro & Senior, 2006). Kebanyakan obat yang dikonsumsi adalah obat yang bersifat larut dalam

lemak (lipofilik) sehingga mereka akan menembus membran sel intestinal dan tidak mudah diekskresikan oleh ginjal. Untuk itu sistem enzim pada mikrosom hepar (sitokrom P450) akan melakukan biotransformasi sedemikian rupa sehingga terbentuk metabolit yang lebih mudah larut dalam air dan dapat dikeluarkan melalui urin atau empedu (Sudoyo, dkk., 2006).

Induksitas sitokrom P450 dalam menyebabkan hepatotoksisitas dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu diantaranya (Smith, dkk., 2005):

- 1) Genetik. Gen sitokrom P450 sangat bervariasi diantara individu, hal ini dikarenakan bervariasinya kepekaan varian alel pada tiap individu.
- 2) Jenis kelamin. Pada wanita distribusi cairan di dalam tubuh lebih sedikit dibandingkan dengan distribusi lemaknya. Sehingga kadar toksisitas dalam darah pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan kadar pada wanita, terutama untuk toksisitas ethanol (alkohol).
- 3) Kuantitas. Tergantung pada seberapa banyak bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh.
- 4) Perubahan aktivitas enzim. Tergantung pada sifat obat yang dimodifikasi oleh sitokrom P450 apakah akan bersifat inhibitor ataupun sebagai induksi hepatotoksisitas.

5) Kompetitif dengan inhibitor. Ada beberapa obat yang memang secara spesifik dan komplis memblok biotransformasi dari sitokrom P450, sehingga akan mengurangi induksi kehepatotoksitasan.

Inaktivasi dan detoksifikasi obat (xenobiotik) di dalam hepar terbagi atas dua fase reaksi, yaitu (Smith, dkk., 2005; Murray, dkk., 2003) :

- 1) Fase reaksi I, reaksi oksidasi, hidroksilasi, atau hidrolisis oleh enzim hepar terhadap substansi lipofilik obat. Hasil fase reaksi I ini berupa kompleks hidroksil yang akan digunakan dalam fase reaksi II.
- 2) Fase reaksi II, reaksi konjugasi. Fase ini akan menambah kelompok molekul ion negatif, seperti glisin atau sulfat (untuk degradasi sistein atau metionin → membersihkan hormone steroid, disebut sebagai proses sulfasi). Beberapa tipe dari fase reaksi II ini adalah sebagai berikut ;
  - a) Glukuronidasi  
Reaksi fase II yang sering terjadi. Senyawa yang berperan pada fase ini adalah UDP-asam glukuronat sebagai donor glukuronil dan glukuronil transferase sebagai katalisator.
  - b) Sulfasi  
Yang berperan dalam reaksi ini adalah adenosine 3'-fosfat-5'-fosfosulfat (PAPS) yang biasanya disebut dengan sulfat aktif.
  - c) Konjugasi dengan glutathion /  $\gamma$ -glutamil-sisteinilglisin

Yang bertanggung jawab dalam reaksi ini adalah glutathion S-transferase sebagai katalisatornya.

d) Asetilasi

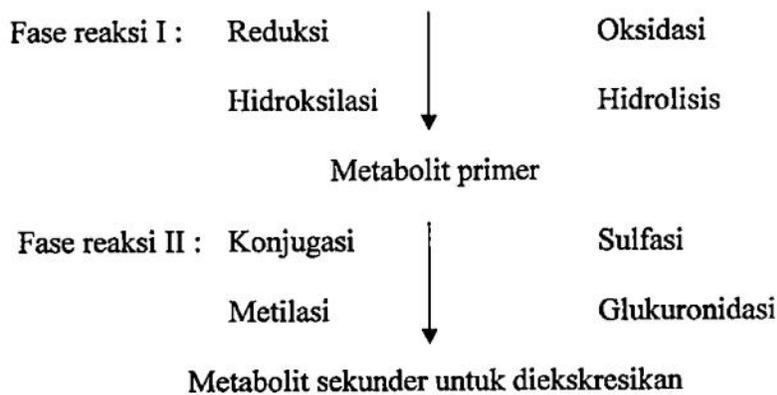
Dikatalisasi oleh enzim asetil transferase.

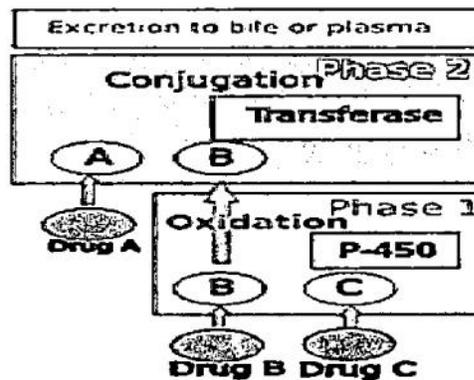
e) Metilasi

Dikatalisasi oleh enzim metiltransferase dengan pendonor metilnya S-adenosilmetionin.

**Skema detoksifikasi secara umum di dalam sel hepar (Smith, dkk., 2005) :**

Xenobiotik atau sampah metabolit dalam makanan atau sirkulasi perifer





Gambar 1. Metabolisme Obat di Hepar (Anonim, 2008)

Secara patofisiologik, obat yang dapat menimbulkan kerusakan pada hepar dibedakan atas dua golongan yaitu (Navarro & Senior, 2006) :

- 1) Hepatotoksin yang *predictable* (intrinsik) : merupakan obat yang dapat dipastikan selalu akan menimbulkan kerusakan sel hepar bila diberikan kepada setiap penderita dengan dosis yang cukup tinggi. Efek kerjanya terhadap hepar golongan obat ini terbagi menjadi:
  - a) Obat yang langsung merusak sel hepar, karena efeknya itulah golongan obat ini tidak digunakan lagi pada saat ini. Contoh obat golongan ini adalah **karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>)** dan kloroform.
  - b) Obat yang merusak sel hepar secara tidak langsung yaitu dengan mengacaukan metabolisme atau faal sel hepar. Karena efeknya lebih ringan dibandingkan dengan golongan sebelumnya golongan obat ini saat ini masih banyak yang dipakai, seperti

parasetamol, etionin, tetrasiklin, metotreksat, etanol, steroid kontrasepsi dan rifampisin.

- 2) Hepatotoksin yang *unpredictable* : kerusakan hepar yang timbul disini bukan disebabkan karena toksisitas intrinsik dari obat, tetapi karena adanya reaksi idiosinkrasi yang hanya terjadi pada orang-orang tertentu. Ciri dari kelainan ini ialah timbulnya tidak dapat diramalkan dan biasanya hanya terjadi pada sejumlah kecil orang yang rentan. Menurut sebab terjadinya, reaksi yang berdasarkan idiosinkrasi ini dapat dibedakan dalam dua golongan yaitu :
- a) Karena adanya reaksi hipersensitivitas, biasanya terjadi dengan didahului dengan proses sensitisasi (1 – 5 minggu).
  - b) Karena kelainan metabolisme, pada reaksi ini mempunyai masa laten yang sangat bervariasi yaitu antara 1 minggu - > 1 tahun.

Tanda terbaik adanya hepatotoksisitas adalah peningkatan aktivitas enzim hepar dalam darah. Yang paling penting adalah SGPT, SGOT, bilirubin,  $\gamma$ -GT, dan *alkaline phosphatase*. Seperti halnya yang diutarakan pada sebuah panel gabungan antara Amerika dan Eropa di tahun 1989, bahwa kerusakan hepar itu digambarkan dengan peningkatan lebih dari dua kali batas atas nilai normal kadar alanin aminotransferase (ALT) / SGPT atau bilirubin konjugasi atau juga kombinasi dari peningkatan kadar aspartat aminotransferase (AST) / SGOT, ALP, dan total bilirubin. Secara

klinis kerusakan hepar yang dikarakteristikan sebagai hepatoseluler peningkatan kadar yang paling dominan adalah kadar SGPT-nya atau pada kerusakan hepar yang kolestatik yang dominan meningkat adalah kadar ALP-nya (Navarro & Senior, 2006). Berdasarkan kenaikan enzim-enzim hepar tersebut, kerusakan hepar digolongkan menjadi 3 tipe, yaitu:

**Tabel 1. Tiga Tipe Kerusakan Hepar dan Penyebabnya**

<b>Hepatocellular (Elevated ALT)</b>	<b>Mixed (Elevated ALP + ALT)</b>	<b>Cholestatic (Elevated ALP + TBL)</b>
Acarbose	Amitriptyline	Amoxicillin-clavulanic acid
Acetaminophen	Azathioprine	Anabolic steroids
Allopurinol	Captopril	Chlorpromazine
Amiodarone	Carbamazepine	Clopidogrel
Baclofen	Clindamycin	Oral contraceptives
Bupropion	Cyproheptadine	Erythromycins
Fluoxetine	Enalapril	Estrogens
HAART drugs	Flutamide	Irbesartan
Herbals: kava kava and germander	Nitrofurantoin	Mirtazapine
Isoniazid	Phenobarbital	Phenothiazines
Ketoconazole	Phenytoin	Terbinafine
Lisinopril	Sulfonamides	Tricyclics
Losartan	Trazodone	
Methotrexate	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
NSAIDs	Verapamil	
Omeprazole		
Paroxetine		
Pyrazinamide		
Rifampin		
Risperidone		
Sertraline		
Statins		
Tetracyclines		
Trazodone		
Trovaflaxacin		
Valproic acid		

## 2. Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>)

Karbon tetraklorida diabsorpsi dengan baik dari traktus gastrointestinal dan traktus respiratorius baik pada hewan ataupun pada manusia. Absorpsi melalui kulit juga dapat terjadi baik dalam bentuk cairan karbon tetraklorida maupun dalam bentuk uap meski itu berlangsung lama. Distribusinya melalui keseluruhan tubuh dengan konsentrasi tertinggi berada di dalam sel hepar, otak, ginjal, otot, lemak, dan juga di dalam darah (WHO, 2004).

Tahapan pertama dalam biotransformasi karbon tetraklorida adalah **dikatalisasi** oleh enzim sitokrom P-450 (terutama CYP2E1) membentuk radikal trikloromethyl reaktif. Kemudian **dioksidasi** menghasilkan radikal trikloromethylperoxyl yang lebih reaktif. Radikal tersebut akan membentuk phosgene yang dapat didetoksifikasi oleh reaksi dengan air untuk membentuk karbon dioksida (CO<sub>2</sub>) atau dengan glutathion atau sistein. Jika detoksifikasi tersebut terjadi dalam keadaan anaerob akan membentuk kloroform dan juga diklorokarben (WHO, 2004).

Ikatan kovalen dengan makromolekul dan lipid peroksidase terjadi melalui metabolik intermediet reaktif dari karbon tetraklorida terutama di dalam radikal trikloromethylperoxyl. Karbon tetraklorida dan

metabolitnya akan diekskresi terutama melalui exhalasi udara dan sisanya melalui urin dan feses (WHO, 2004).

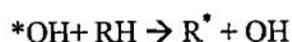
Pada study pengambilan, distribusi dan eliminasi karbon tetraklorida jaringan tubuh tikus dan hamster menunjukkan bahwa pada tikus lebih sensitif berefek hepatotoksik dan sedikit bersifat karsinogenik dengan pengulangan inhalasi karbon tetraklorida 32 – 770 mg/m<sup>3</sup>. Kesensitifan spesies ini dikorelasikan dengan ekuivalen dosis dan kemampuan hepar untuk memetabolisme karbon tetraklorida. Hasil prediksi dari model farmakokinetik menyatakan bahwa metabolisme rata-rata karbon tetraklorida pada tikus lebih besar dibandingkan metabolisme rata-rata pada manusia (WHO, 2004).

Namun, pada suatu keadaan tertentu ikatan tersebut dapat menginduksi degradasi peroksidatif membrane lipid dari reticulum endoplasma yang kaya akan asam lemak *polyunsaturated*. Dari degradasi tersebut akan memacu terbentuknya lipid peroksida melalui proses peroksidase (auto-oksidasi), kemudian lipid peroksida biomembran akan mengalami degradasi. Hasil dari degradasi tersebut menyebabkan perusakan jaringan tubuh secara in vivo sehingga menimbulkan penyakit kanker, peradangan, aterosklerosis, proses penuaan, dan lain sebagainya. Efek yang merusak ini diperkirakan terjadi akibat interaksi antara radikal

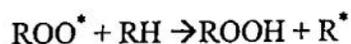
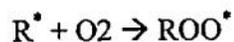
bebas ( $\text{ROO}^\cdot$ ,  $\text{RO}^\cdot$ ,  $\text{OH}^\cdot$ ) hasil peroksida asam lemak tak jenuh ganda oleh cahaya atau oleh ion logam (Murray, dkk., 2003).

Peroksidasi lipid ini merupakan reaksi yang berantai yang pada akhirnya akan menghasilkan radikal bebas, berikut keseluruhan reaksi dari peroksidasi lipid (Murray, 2003):

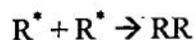
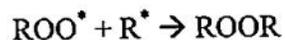
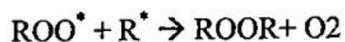
1) Inisiasi.



2) Propagasi



3) Terminasi



Karena precursor molecular untuk memulai proses umumnya merupakan produk hidroperoksida,  $\text{ROOH}$ , peroksidasi lipid merupakan

reaksi rantai dengan berbagai efek yang berpotensi merusak (Murray, dkk., 2003).

Toksik kimia karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) menyebabkan degradasi peroksidase jaringan adiposa yang akan menghasilkan infiltrasi lemak oleh hepatosit. Peningkatan kadar serum bilirubin tampak nyata pada jaundice, peningkatan transaminase dan *alkaline phosphatase* (ALP) merupakan indikasi kerusakan seluler dan hilangnya fungsi integritas sel membran (Kharpate, dkk., 2007).

Karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) akan dikonversi oleh sitokrom P450 menjadi radikal bebas reaktif tinggi yang dapat menyebabkan terjadinya nekrosis hepatoseluler. Jika ikatan enzim  $\text{CCl}_4$  menerima sebuah electron maka  $\text{CCl}_4$  akan disosiasikan menjadi  $\text{CCl}_3$  dan  $\text{Cl}^-$ . Radikal  $\text{CCl}_3$  tidak dapat melanjutkan reaksi sekuense P450, dan akan bereaksi berantai di sekitar *lipid polyunsaturated* di retikulum endoplasmik. Reaksi itu akan meluas ke dalam membran plasma sehingga akan terjadi pembengkakan sel, akumulasi lipid, dan kematian sel (Smith, dkk., 2005).

Menurut Mankani, dkk (2005), selain ditandai dengan peningkatan kadar bilirubin total, amino transaminase serum (SGPT/SGOT), dan *alkaline phosphatase* (ALP), toksisitas karbon

tetraklorida juga ditandai dengan penurunan kadar protein total serum.

### 3. Parameter Biokimiawi Kerusakan Hepar

Pengukuran enzim-enzim hepar, seperti kadar bilirubin serum, aminotransferase, *alkaline phosphatase (ALP)*,  $\gamma$ -GT, dan albumin berfungsi untuk memeriksa fungsi hepar / LFTs yang pada akhirnya dapat mendeteksi penyakit-penyakit hati dan empedu yang bersifat asimtomatik (Sudoyo, dkk., 2006).

Ada tiga kategori utama tes fungsi hepar yang biasa dilakukan di dunia kedokteran, yaitu (Sudoyo, dkk., 2006):

- a. Peningkatan enzim amin transferase atau yang biasa disebut dengan transaminase, seperti SGPT dan SGOT  $\rightarrow$  mengarahkan pada perlukaan hepatoseluler atau inflamasi.
- b. Peningkatan *alkaline phosphatase (ALP)* dan  $\gamma$ -GT  $\rightarrow$  mengarahkan keadaan patologis yang mempengaruhi system empedu intra- dan ekstra-hepatis.
- c. Kelompok yang ketiga ini yang mewakili sintesa dalam sel hepar, seperti albumin, urea, dan faktor pembekuan  $\rightarrow$  terjadinya gagal hepar yang akut dan hepatobilier untuk peningkatan bilirubin.

Namun, ketiga kategori tes fungsi hepar di atas seringkali bertumpang tindih satu sama lainnya. Sehingga kalau ada dugaan / suspect kelainan hepar pada seseorang maka diperlukan melakukan ketiga tes fungsi hepar di atas. Berikut diagnosa sederhana kelainan test fungsi biokimia hepar (Sudoyo, dkk., 2006) :

**Tabel 2. Diagnosis Kelainan Test Fungsi Kimia Hepar**

Petanda Hasil Laboratorium	Nilai normal	Interpretasi
Bilirubin	5 -18 umol/l	Tidak spesifik untuk penyakit hepar. Meningkat : hemolisis dan obstruksi bilier.
SGPT SGOT	5 – 35 IU/l 5 – 40	Meningkat : inflamasi dan nekrosis hepatosit. Rasio SGPT/SGOT > 2 : penyakit hepatitis alkoholik.
Alkaline Phosphatase (ALP)	30 – 130 IU/l	Meningkat : kolestasis, obstruksi bilier, atau infiltrasi hepatic. Lainnya : intoksikasi alcohol, enzim terinduksi obat-obatan, dan <i>fatty liver</i> (steatosis hepatic).
$\gamma$ – GT	5 – 50 IU/l	Hepatic : sama dengan ALP. Ekstra-hepatik : kelainan tulang.
Albumin	3,5 – 4,5 gr/L	Menurun : malabsorpsi, protein-losing enteropathy, penyakit kritis, luka bakar, dan sindrom nefrotik.
LDH	240 – 524 IU/l	Sensitivitas dan spesifitasnya rendah pada penyakit hepar. Meningkat : hepatitis iskemik, kerusakan tulang, dan hemolisis.

## Alkaline Phosphatase (ALP)

*Alkaline phosphatase (ALP)* adalah enzim hidrolase yang bertanggung jawab untuk pendistribusian kompleks fosfat dari berbagai molekul, seperti nukleotida, protein, dan alkaloid (Anonim, 2008). Enzim ini merupakan kompleks *zinc* yang berisi metalloenzim dengan strukturnya yang tidak menentu dan ia akan aktif pada suasana lingkungan alkalin / basa ( $\text{pH} \pm 10$ ) guna mengkatalisasi hidrolisis fosfat ester kemudian mendistribusikan kompleks phosphate ini (*dephosphorylation*). Enzim ini disintesis di dalam osteoblast tulang, leukosit, dan sel-sel kanalikuli bilier, tubulus proksimal, plasenta, dan glandula mammae yang aktif (Sonnenwirth, 1980). Enzim ini sangat terkait dengan keadaan hypophosphatasia, yaitu suatu kelainan yang dikarakteristikkan dengan hyperkalsemia dan juga defek skeletal (Anonim, 2008).

Jika dilihat dari kadarnya, isoenzim ALP tulang dan ALP hepar selalu ada pada serum orang dewasa normal dengan kadar ALP hepar lebih besar jumlahnya dibandingkan dengan ALP tulang, kecuali pada keadaan tertentu misalnya pada kehamilan trimester III karena pada keadaan ini 50 % dari ALP yang diproduksi seluruh tubuh berasal dari plasenta. Sedangkan keberadaan varian ALP usus dapat dikaitkan dengan adanya penyakit hati, tapi kadang

dalam keadaan normal pun varian ALP usus dapat ditemukan (Anonim, 2008).

Kadar total ALP berkisar antara 30 – 85 IU/ml (SI, 42 – 128 U/L). Peningkatan kadar ALP yang signifikan dapat menjadi indikasi adanya penyakit-penyakit yang berefek pada banyak organ, yaitu penyakit skeletal, penyakit obstruksi ekstra- / intra-hepatik bilier yang menyebabkan kolestasis. Tetapi, pada beberapa kasus penyakit hepatic akut pun juga terjadi peningkatan ALP sebelum penyakit ini mengubah kadar dari bilirubin serum. Peningkatan sedang kadar ALP bisa direfleksikan juga adanya obstruksi bilier akut karena inflamasi hepatoseluler, sirosis inaktif, mononucleosis, atau hepatitis viral. Berikut keadaan abnormal dari kadar alkalin phosphatase (Anonim, 2008) :

a. Peningkatan kadar ALP (hiperphosphatasemia)

Pada umumnya terjadi sangat signifikan pada keadaan tertentu, seperti obstruksi bilier, usia anak-anak, dan pada wanita hamil. Sedangkan peningkatan secara spesifik yang paling sering terjadi adalah :

- 1) ALP Hepar, terjadi pada kelainan kolestasis, kolesistitis, kolangitis, sirosis, hepatitis, perlemakan hepar, tumor hepar, metastase hepar, dan intoksikasi obat. Khusus pada metastase hepar kenaikan alkalin

phosphatase ini disertai juga dengan peningkatan  $\gamma$ -Glutamil Transpeptidase ( $\gamma$ -GT).

- 2) ALP Tulang, pada Paget's disease, osteosarcoma, metastase tulang dari kanker prostat (sangat tinggi kenaikannya), metastase tulang lainnya, fraktur tulang, multiple myeloma (hanya terjadi jika bersamaan dengan fraktur tulang), osteomalacia, ricketsia, defisiensi vitamin D (peningkatan derajat sedang), Malignant tumors, Renal disease (sekunder dari hiperparathyroidisme), Primary hypothyroidism, Polycythemia vera, Myelofibrosis, reaksi Leukemoid karena infeksi, penggunaan kontrasepsi hormonal, kehamilan, dan obstruksi bilier (Sonnenwirth, 1980; Anonim, 2008).
- 3) ALP usus, pada keadaan steatorrhea dan postprandial, terutama makan makanan yang kaya akan kandungan daging serta pada perforasi usus (Sonnenwirth, 1980).
- 4) ALP ginjal, sekresinya terjadi pada keadaan infark ginjal dan jarang sekali pada tumor ginjal (Sonnenwirth, 1980).
- 5) ALP plasenta, akan meningkat pada masa trimester III dan akan kembali ke kadar normal tiga minggu setelah melahirkan. Jika terdeteksi bentuk alkaline phosphatase yang tidak umum (regan isoenzim) kemungkinan pasien tersebut menderita malignancy (Sonnenwirth, 1980).

Ada 2 teori yang dapat menjelaskan peningkatan alkaline phosphatase mengindikasikan obstruksi bilier, yaitu (Sonnenwirth, 1980):

- 1) Teori retensi, menyebutkan bahwa pada keadaan normal sekresi alkaline phosphatase serum dari tulang akan didistribusikan melalui ekskresi bilier. Jadi jika terjadi obstruksi bilier enzim ini tidak dapat didistribusikan secara normal dan akan berakumulasi di dalam serum.
- 2) Teori regurgitasi, menyebutkan bahwa tekanan yang dihasilkan dari obstruksi bilier akan menginduksi secara besar-besaran produksi alkaline phosphatase.

b. Penurunan kadar (hipophosphatasemia)

Keadaan yang menunjukkan penurunan kadar alkaline phosphatase meliputi hypophosphatasia (kelainan resesif autosomal), wanita postmenopause yang menerima terapi estrogen karena osteoporosis, pria yang punya riwayat bedah jantung, malnutrisi berat, irradiasi seluruh tubuh, defisiensi magnesium, hipotiroidisme atau anemia berat. Sedang pada anak-anak terjadi pada anak-anak dengan achondroplasia dan kretinisme, dan lain sebagainya (Anonim, 2008).

#### 4. *Mimosa pudica* Linn (Daun Putri Malu)

##### a. Taxonomi (Jayani, 2007)

Divisio : Spermatophyta

Familia : Mimosaceae

Subdivisio : Angiospermae

Genus : *Mimosa*

Classis : Dicotyledonae

Spesies : *Mimosa pudica* L

Ordo : Rosales

##### b. Morfologi (Wimpy, 2008; Jayani, 2007)

*M. pudica* merupakan tumbuhan memanjat atau berbaring atau setengah perdu dengan tinggi antara 0,3 - 1,5 m. *M. pudica* tumbuh liar di pinggir jalan, tempat-tempat terbuka yang terkena sinar matahari. Tumbuhan asli Amerika tropis ini dapat ditemukan pada ketinggian 1 - 1200 m dpl. Daunnya berupa daun majemuk menyirip ganda dua yang sempurna. Jika daun tersentuh akan melipatkan diri, menyirip rangkap. Batang bulat, berambut, dan berduri tempel. Batang dengan rambut sikat yang mengarah miring ke bawah. Akar berupa akar pena yang kuat. Bunga berbentuk bulat seperti bola, bertangkai, berwarna ungu / merah. Kelopak sangat kecil, bergigi 4, seperti selaput putih. Tabung mahkota kecil, bertaju 4, seperti selaput putih. Buah berbentuk polong, pipih, seperti garis. Biji bulat dan pipih.

*M. pudica* telah menyebar ke berbagai negara di dunia yang pada mulanya dibawa sebagai tumbuhan hias ataupun penutup tanah di beberapa lokasi, namun sekarang telah menjadi gulma yang sangat merugikan. Kapan masuknya gulma ini ke Indonesia tidak diketahui secara pasti, hanya saja diperkirakan tumbuhan ini awal mula masuk ke Indonesia di daerah Papua khususnya Merauke, namun tumbuhan ini telah menginvasi areal di Northern Territory-Australia bagian utara yang tidak jauh dari Merauke sejak awal 1800 dan populasinya meningkat secara drastis pada tahun 1990-an. Pada tahun 1993 ditemukan tumbuhan gulma ini menguasai 10.000 ha padang luas yang sering tergenang banjir di Northern Territory-Australia. Masalah yang serupa juga dijumpai di berbagai negara Asia lainnya termasuk di Indonesia.

**a. Kandungan kimia (Jayani, 2007; Genest, 2008)**

Daun dan akar *M. pudica* mengandung senyawa mimosin, asam piperkolinat, tannin, alkaloid, dan saponin. Selain itu, juga mengandung triterpenoid, sterol, polifenol, dan *flavonoid*.

***Flavonoid***

Menurut Krizkova, dkk (2007), *flavonoid* adalah salah satu kelompok senyawa kompleks alami fenol yang kebanyakan terdapat pada beberapa jenis tumbuhan yang menjadi komponen penting dalam diet manusia. Pada

penelitian yang mereka lakukan menunjukkan bahwa *flavonoid* mempunyai banyak aktivitas biologis, seperti aktivitas modifikasi enzim, reaksi intermediet pembersih radikal bebas, antioksidan, antibacterial, antimutagenik, dan antiviral. Pada sisi lain, *flavonoid* juga dapat beraktivitas mutagenic, pro-oksidan, penghambat enzim, dan juga memacu sitotoksik pada konsentrasi yang tinggi. Bila dilihat dari struktur kimiawinya senyawa ini terdiri dari dua cincin benzene (A dan C) yang terikat oleh sebuah cincin heterosiklik (B). Beragam kelas atau golongan dari *flavonoid* ini dibedakan berdasarkan pada kadar oksidan dan pola substitusi cincin C, selain pada kompleks individual dalam kelompok yang berbeda pada pola substitusi cincin A dan B. Salah satu mekanisme dari kompleks *flavonoid* adalah melalui interaksinya dengan sitokrom P450, monooksigenase metabolisme xenobiotik (ex: obat, karsinogenik). Dalam proses karsinogenesis ini, *flavonoid* meningkatkan CYP-mediasi aktivitas karsinogen dengan menginduksi CYPs atau dengan menstimulasi aktivitas enzimatikanya. Mereka juga meneliti efek beberapa *flavonoid* pada sitokrom P450 tergantung pada aktivitas EROD (*ethoxyresorufin-O-deethylase*) dan MROD (*methoxyresorufin-O-demethylase*). Berikut kandungan *flavonoid* baik sebagai antioksidan ataupun pro-oksidan tubuh (Buhler & Miranda, 2000):

**Tabel 3. Isoform Flavonoid**

**Antioksidan flavonoid**

- **Quercetin** (flavonol pada sayuran, kulit buah, dan bawang)
- **Xanthohumol** (*prenylated chalcone* pada tumbuhan dan bir)
- **Isoxanthohumol** (*prenylated flavanone* pada tumbuhan dan bir)
- **Genistein** (isoflavon pada kecap)

**Pro-oksidan flavonoid**

- **Chalconaringenin** (*non-prenylated chalcone* pada buah sitrus)
- **Naringenin** (*non-prenylated flavanone* pd buah sitrus)

Dalam *The Ayurvedic Text*, disebutkan bahwa *flavonoid* dengan kandungan *luteolin-7 $\beta$ -glukuronid*, *luteolin-7 $\beta$ -D-glukosid*, *kampferol-3-O-D-galaktosid*, *friedeline*, *barurenol* pada ekstrak ethanol daun tumbuhan dapat membentuk kompleks antioksidan dan dapat digunakan sebagai aktivitas hepatoprotektif. Dan pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa monitoring aktivitas hepatoprotektif dari kompleks *flavonoid* secara rutin dapat juga berperan sebagai pembersih radikal bebas dan juga memiliki aktivitas anti-lipid peroksidase pada induksi hepatotoksik oleh CCl<sub>4</sub> (Krizkova dkk, 2007).

Pada penelitian Buhler & Miranda (2000), menyatakan bahwa *flavonoid* adalah kompleks senyawa polifenolik dan lebih dari 4.000 derivat *flavonoid* dapat diidentifikasi atau diketemukan dimana-mana secara alami seperti di dalam buah, sayur, dan minuman tertentu. Intake mereka pada diet jauh lebih tinggi dibandingkan dengan diet antioksidan lainnya seperti vitamin C dan E. Aktivitas antioksidannya tergantung pada struktur molekulnya dan karakteristik struktur dari kompleks *flavonoid* tertentu yang ditemukan di dalam tumbuh-tumbuhan. Berdasarkan struktur kimianya dapat dikategorikan menjadi *flavonol*, *flavons*, *flavanon*, *isoflavon*, *catechin*, *anthocyanidin* dan *chalcones*. Dan dari penelitian tersebut juga disebutkan beberapa manfaat dari *flavonoid* yang diantaranya adalah antiviral, anti-alergi, antiplatelet, anti-inflamasi, antitumor, dan aktivitas antioksidan.

Masih berdasarkan penelitian Buhler & Miranda (2000), molekul antioksidan merupakan kompleks molekul yang melindungi sel dari kerusakan akibat oksigen reaktif, seperti singlet oksigen, superoksida, radikal peroksil, radikal hidroksil, dan peroksinitrit. Ketidakseimbangan antara antioksidan dan oksigen reaktif dalam tubuh akan menghasilkan oksidan stress yang dapat memacu kerusakan sel. Oksidan stress sendiri terkait dengan kejadian kanker, penuaan, aterosklerosis, luka iskemik, inflamasi, dan penyakit neurodegenerasi (Parkinson dan Alzheimer). *Flavonoid* membantu menyediakan perlindungan pada penyakit dengan berkontribusi menyediakan

vitamin antioksidan dan enzim sehingga terbentuk sistem kekebalan tubuh. Seperti vitamin E (*α-tocopherol*), *flavonoid* terdiri dari atas struktur elemen kimia yang bertanggung jawab pada aktivitas antioksidan.

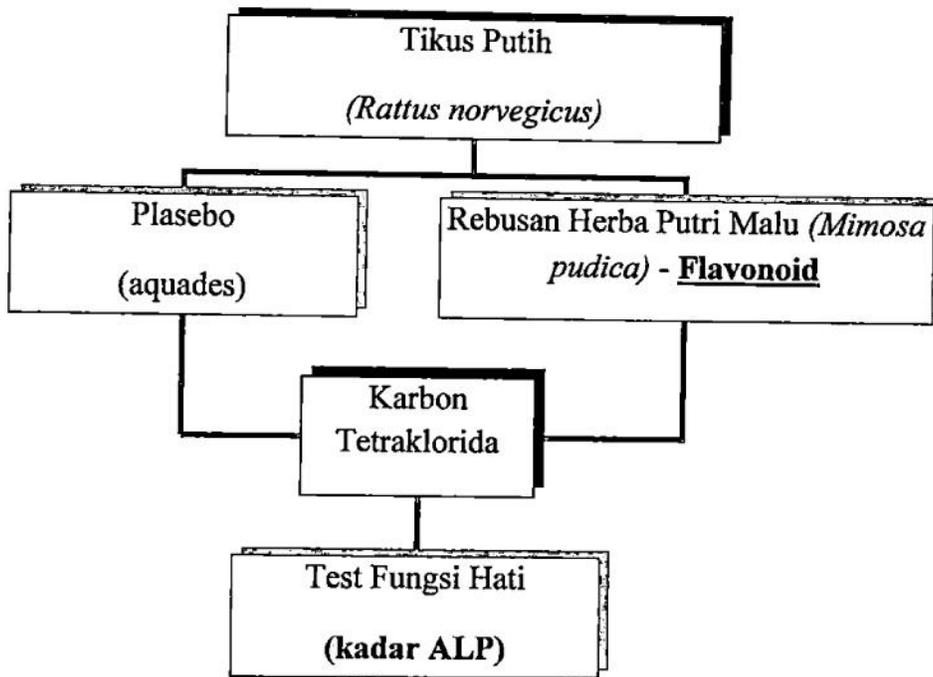
Pada study yang dilakukan oleh Van Acker dan koleganya di Netherlands (Buhler & Miranda, 2000), menunjukkan bahwa *flavonoid* dapat menggantikan vitamin E sebagai rantai antioksidan di mikrosomal membran. Kontribusi *flavonoid* sebagai system pertahanan, antioksidan dapat disediakan dengan intake hariannya berkisar  $\pm 50 - 800$  mg. Intake ini jauh lebih tinggi dibandingkan dengan intake harian yang disediakan antioksidan lainnya, seperti vitamin C (70 mg), vitamin E (7 – 10 mg), atau carotenoid (2 – 3 mg).

*Flavonoid* juga dikenal sebagai glikosida, yaitu kompleks fenol terbesar yang terjadi secara alami. Mereka terbentuk dari tiga unit asetat dan unit fenilpropanoid. Distribusinya di dalam tubuh sangat luas terutama di dalam "cell sap". Senyawa ini digunakan secara ekstensif sebagai marker kemotaksonomi. Pada pengobatan ginkgo menunjukkan profil farmakologi flavonoid yang mampu berikatan dengan protein fosforilasi dan antioksidan, pembentuk kompleks besi, dan pembersih radikal bebas di dalam tubuh (Jain, dkk., 2006).

**b. Sifat dan Khasiat (Wimpy, 2008; Jayani, 2007)**

Rasanya manis, sifatnya agak dingin, astringen. Herba putri malu berkhasiat sebagai penenang (*transquillizer*), peluruh dahak (ekspektoran), peluruh kencing (diuretik), obat batuk (antitusif), pereda demam (antipiretik), dan antiradang. Seluruh bagian tanaman ini dapat dipakai sebagai obat, yakni dari akar, batang, daun, hingga keseluruhan bagian tanaman, baik dalam bentuk segar ataupun sudah dikeringkan. Akar putri malu sering dipakai sebagai diuretik dengan cara direbus dan diminum untuk memperlancar pengeluaran air kencing. Di samping itu, akar juga digunakan untuk pengobatan penyakit disentri. Akar dan biji putri malu dapat berkhasiat sebagai perangsang muntah, daunnya bisa digunakan untuk mengobati luka atau bengkak karena luka. Air rebusan daunnya juga dapat diminum sebagai tonikum (minuman energi) tapi untuk khasiat yang terakhir ini belum ada penelitian ilmiah mengenai dosis pemakaian untuk diminum agar tidak menimbulkan keracunan.

## I. Kerangka Konsep



## 2. Hipotesis Penelitian

*Mimosa pudica* mengandung Flavonoid yang mempunyai efek hepatoprotektif yang dapat menghambat aktivitas enzim ALP sehingga menurunkan kadar ALP dalam darah.