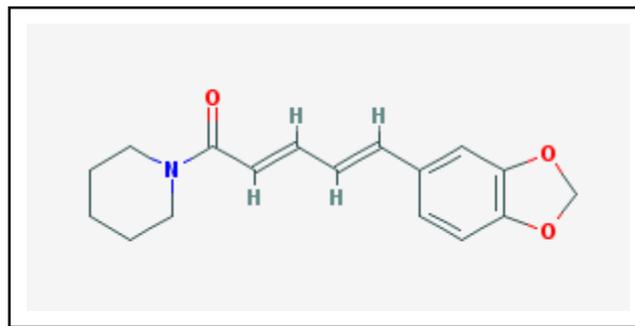


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Piperin

Piperin merupakan salah satu senyawa yang terdapat dalam tanaman keluarga *piperaceae*. Struktur dari senyawa piperin dapat dilihat pada Gambar 1. Kristal piperin merupakan kristal yang berwarna kuning dan larut dalam etanol, methanol, eter juga kloroform (Kolhe, 2011).



**Gambar 1.** Struktur kimia piperin

Piperin dapat ditemukan pada berbagai macam tanaman keluarga *piperaceae* seperti tanaman lada (*Piper nigrum* L). Berikut adalah klasifikasi *Piper nigrum* L menurut (Tjitrosoepomo, 2007):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Piperales

Famili : Piperaceae  
Genus : Piper  
Spesies : Piper nigrum L



**Gambar 2.** Biji lada putih

Piperin tersebut memiliki khasiat sebagai hepatoprotektif pada dosis 2.5-10 mg secara oral dengan menghambat peningkatan jumlah serum GPT dan GOT pada hati (Matsuda *et al.*, 2008). Taqvi *et al* (2008) melaporkan bahwa pemberian piperin sebanyak 1-10 mg/kgBB secara intravena pada tikus yang diberikan anestesi dapat mengurangi tekanan arteri dan studi *in vitro* pada jantung kelinci menunjukkan dapat mengurangi tingkat kontraksi dan kecepatan aliran pada pembuluh koroner. Kim *et al* (2009) melaporkan bahwa pemberian piperin dosis 4,5 dan 2,25 mg/kgBB secara oral 5 kali seminggu selama 8 minggu pada mencit yang asma dapat menekan infiltrasi eosinofil, inflamasi saluran pernapasan dan respon berlebih pada saluran napas dengan menekan produksi interleukin-4, interleukin-5, immunoglobulin E dan histamin.

Pemberian piperin pada konsentrasi 100-200  $\mu\text{M}$  menunjukkan efek anti proliferasi pada 24 jam setelah pemberian dan menghambat signifikan pada 48-72 jam setelah pemberian terhadap kultur sel kanker kolon manusia (Duessel *et al.*, 2008). Bang *et al* (2009) melaporkan bahwa piperin memiliki efek sebagai antiinflamasi dan antiarthritis dengan menghambat pengeluaran interleukin-6, MMP13 serta mengurangi produksi  $\text{PGE}_2$  pada konsentrasi 10 hingga 100  $\mu\text{g/ml}$  dan pada tikus, piperin dapat mengurangi secara signifikan gejala nosiseptif dan arthritis pada hari ke-8 dan ke-4.

## **B. Uji Toksisitas**

Uji toksisitas merupakan suatu uji yang dilakukan untuk mengetahui efek toksik dari suatu zat pada sistem biologi untuk mendapatkan data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang didapatkan pada uji tersebut dapat digunakan untuk menentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia (BPOM, 2014).

Faktor-faktor yang mempengaruhi uji toksisitas secara *in vivo* diantaranya adalah pemilihan hewan uji, galur dan jumlah hewan, cara pemberian sediaan uji, pemilihan dosis uji, efek samping sediaan uji, teknik dan prosedur pengujian serta cara penanganan hewan selama percobaan (BPOM, 2014).

Uji toksisitas dapat terbagi menjadi 2, yaitu uji toksisitas umum yang terdiri dari uji toksisitas akut, subakut/subkronis dan kronis serta uji toksisitas khusus yang terdiri dari uji toksisitas teratogenik, mutagenik dan karsinogenik (Depkes RI, 2000).

Uji toksisitas akut merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian sediaan uji dalam dosis tunggal atau berulang dalam kurun waktu 24 jam (BPOM, 2014). Uji ini bertujuan untuk mengetahui efek yang timbul dalam periode waktu yang singkat setelah pemberian dosis. Uji ini juga dapat menentukan hubungan dosis-repon serta nilai  $LD_{50}$  jika diperlukan (Timbrell, 2002).  $LD_{50}$  ialah dosis tunggal suatu zat yang dapat menimbulkan kematian pada 50% hewan uji (Loomis, 1978). Prinsip uji toksisitas akut ialah dengan memberikan sediaan uji dalam berbagai tingkatan dosis pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok, kemudian dilakukan pengamatan terhadap adanya efek toksik dan kematian. Hewan uji yang mati dan yang hidup selama percobaan diotopsi untuk dievaluasi adanya gejala-gejala toksisitas (BPOM, 2014).

Uji toksisitas sub kronik ialah suatu uji yang dilakukan untuk menentukan efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan. Namun, beberapa peneliti menggunakan jangka waktu yang lebih pendek seperti pemberian sediaan uji selama 14-28 hari (Djojsumarto, 2008). Prinsip uji toksisitas sub kronik ialah memberikan sediaan uji dalam beberapa tingkatan dosis setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis perkelompok selama 28 atau 90 hari. Selama pemberian, hewan uji harus diamati setiap hari untuk melihat adanya efek toksik. Hewan yang mati selama masa percobaan segera diotopsi

dan organ serta jaringan diamati secara makropatologi dan histopatologi. Pada akhir periode percobaan, semua hewan uji yang masih hidup diotopsi kemudian dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ dan jaringan juga pemeriksaan hematologi, biokimia klinis dan histopatologi (BPOM, 2014).

Uji toksisitas kronik ialah suatu uji untuk mengetahui efek toksik yang muncul setelah pemberian zat uji secara berulang sampai seluruh umur hewan. Uji toksisitas kronik pada prinsipnya sama dengan uji toksisitas sub kronik, tetapi zat uji diberikan selama tidak kurang dari 12 bulan (BPOM, 2014).

### **C. Hati**

Hati merupakan kelenjar terbesar di dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kg (Junqueira *et al.*, 2007). Hati juga merupakan organ visceral terbesar yang letaknya berada di bawah kerangka iga (Sloane, 2004).

Fungsi hati menurut (Guyton & Hall, 2008) adalah sebagai berikut:

#### 1. Metabolisme karbohidrat

Fungsi hati sebagai metabolisme karbohidrat ialah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, gluconeogenesis dan membentuk banyak senyawa kimia penting hasil perantara metabolisme karbohidrat.

#### 2. Metabolisme lemak

Fungsi hati sebagai metabolisme lemak ialah mengoksidasi asam lemak untuk menyalurkan energi bagi fungsi tubuh yang lain, pembentukan

sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein serta membentuk lemak dari protein dan karbohidrat.

### 3. Metabolisme protein

Fungsi hati sebagai metabolisme protein ialah deaminasi asam amino, membentuk ureum untuk mengeluarkan ammonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma dan mengubah beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino.

### 4. Lain-lain

Fungsi hati yang lain ialah sebagai tempat penyimpanan vitamin, sebagai tempat penyimpanan besi dalam bentuk ferritin, sebagai tempat membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak serta mengeluarkan atau mengekskresikan obat-obatan, hormon dan zat lain.

Di dalam hati terdapat beberapa sel diantaranya ialah hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kuppfer dan sel ito atau sel penimbun lemak. Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobules hati dan membentuk lapisan 1-2 sel serupa dengan susunan seperti bata. Lempeng sel ini mengarah dari tepian lobules ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Pada celah diantara lempeng-lempeng tersebut terdapat kapiler yang disebut sinusoid hati (Junquiera *et al.*, 2007).

Kerusakan pada hati yang paling awal biasanya ditandai dengan adanya pembengkakan atau inflamasi, selain itu dapat terjadi perlemakan hati akibat akumulasi trigliserida dalam sel-sel parenkim hati (Chandrasoma & Taylor,

2005). Inflamasi ini dapat ditandai dengan meningkatnya jumlah polimorfonuklear (PMN) yang merupakan neutrofil berjenis segmen. Neutrofil jenis ini memiliki 2-5 segmen (lobus) yang bentuknya bermacam-macam dan dihubungkan dengan benang kromatin (Kiswari, 2014).

Peningkatan jumlah neutrofil disebut neutrofilia. Neutrofilia dapat terjadi karena adanya respon fisiologik terhadap stres seperti olahraga, cuaca yang ekstrim, perdarahan atau hemolisis akut, melahirkan dan stres emosi akut. Keadaan patologis yang menyebabkan neutrofilia diantaranya infeksi akut, radang atau inflamasi, kerusakan jaringan gangguan metabolik, apendisitis dan leukemia mielositik. Sedangkan penurunan neutrophil disebut neutropenia yang biasanya ditemukan pada penyakit virus, hipersplenisme, granulositosis, anemia dan pengaruh obat-obatan (Riswanto, 2013).

Kerusakan hati yang terjadi dapat dinilai menggunakan tabel skor kerusakan hati Manja Roenigk pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Tabel skoring kerusakan hati Manja Roenigk

<b>Skor</b>	<b>Tingkat Kerusakan</b>
1	Sel hepatosit normal dengan batas yang jelas, inti bulat dengan kromatin yang tersebar dan menyerap zat warna yang sempurna
2	Degenerasi parenkim pada hepatosit hati
3	Degenerasi hidropik pada parenkim hati
4	Nekrosis hati

#### **D. Ginjal**

Ginjal merupakan organ yang terletak retroperitoneal pada dinding abdomen kanan dan kiri columna vertebralis. Ginjal kanan terletak lebih rendah dari yang kiri karena besarnya lobus hepar. Ginjal terbungkus oleh tiga lapis jaringan, yaitu kapsula renalis pada jaringan terdalam, jaringan adipose pada lapisan kedua dan fascia renal pada lapisan terluar. Ketiga lapisan ini berfungsi sebagai pelindung dari trauma dan memfiksasi ginjal (Tortora *et al.*, 2011).

Ginjal memiliki korteks ginjal di bagian luar yang berwarna coklat terang dan medulla ginjal pada bagian dalam yang berwarna coklat gelap. Di dalam korteks ginjal terdapat jutaan alat penyaring yang disebut nefron. Nefron terdiri atas glomerulus dan tubulus. Medula ginjal terdiri dari beberapa massa triangular yang disebut piramida ginjal dengan basis menghadap korteks dan bagian apeks yang menonjol ke arah medial. Piramida ginjal berfungsi untuk mengumpulkan hasil ekskresi yang kemudian disalurkan ke tubulus kolektivus menuju pelvis ginjal (Tortora *et al.*, 2011).

Fungsi vital ginjal ialah sebagai pengatur volume serta komposisi kimia dalam darah dan lingkungan dalam tubuh dengan mengekskresikan zat terlarut juga air secara selektif. Fungsi tersebut dapat dicapai dengan proses filtrasi plasma darah melalui glomerulus dengan reabsorpsi beberapa zat terlarut dan air dalam jumlah tertentu di sepanjang tubulus ginjal. Apabila terjadi kelebihan zat terlarut dan air, maka akan diekskresikan keluar tubuh dalam bentuk urin melalui sistem pengumpul urin (Price dan Wilson, 2012).

Menurut (Sherwood, 2011), ginjal memiliki fungsi diantaranya:

1. Mempertahankan keseimbangan H<sub>2</sub>O dalam tubuh.
2. Memelihara volume plasma yang sesuai sehingga sangat berperan dalam pengaturan jangka panjang tekanan darah arteri.
3. Membantu memelihara keseimbangan asam basa pada tubuh.
4. Mengekskresikan produk-produk sisa metabolisme tubuh.
5. Mengekskresikan senyawa asing seperti obat-obatan.

Terdapat 3 proses utama yang terjadi di dalam ginjal dalam pembentukan urin, yaitu filtrasi, reabsorpsi dan ekskresi. Proses ini diawali dengan filtrasi sejumlah cairan dari kapiler glomerulus ke kapsula bowman. Banyak zat dalam plasma, kecuali protein, difiltrasi secara bebas yang membuat konsentrasinya pada filtrat glomerulus dalam kapsula bowman hampir sama dengan plasma. Sebelumnya, zat akan difiltrasi secara bebas oleh kapiler glomerulus tetapi tidak, kemudian direabsorpsi parsial yang dilanjutkan dengan reabsorpsi lengkap dan akan diekskresikan (Sherwood, 2011).

Kerusakan pada ginjal dapat menyebabkan terjadinya Penyakit Ginjal Akut (PGA) atau Penyakit Ginjal Kronik (PGK). Penyakit ginjal terjadi karena perubahan fungsi regulatori dan ekskresi pada ginjal. Sedangkan PGK merupakan proses patofisiologi dengan bermacam-macam etiologi yang menyebabkan berkurangnya kinerja ginjal dan berakhir pada gagal ginjal (Suwitra, 2009). Kerusakan tersebut dapat menyebabkan peningkatan pada sel PMN yang merupakan salah satu sel yang berperan dalam proses inflamasi saat

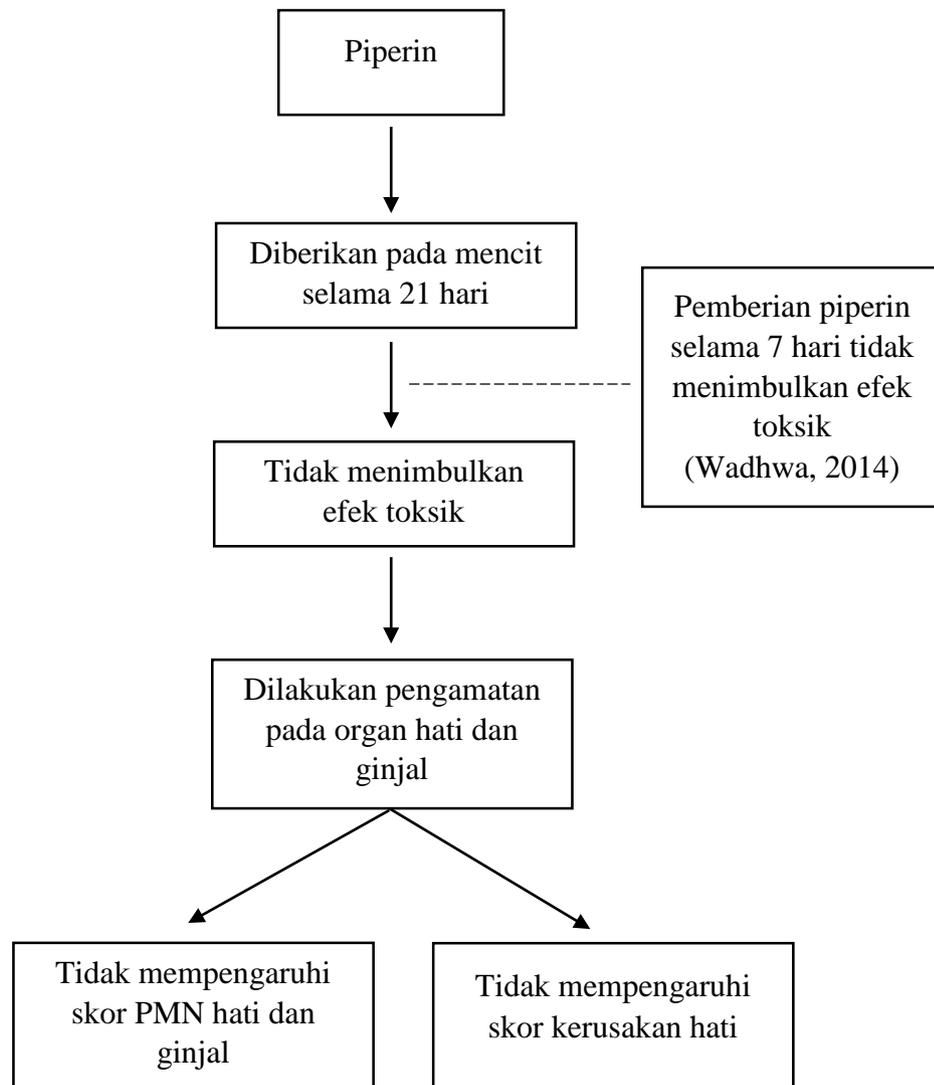
terdapat zat asing, mikroorganisme maupun kerusakan jaringan (Baratawidjaja,1998). Sel PMN lebih banyak ditemui pada inflamasi akut dibandingkan pada inflamasi kronik (Baratawidjaja, 1998).

Penilaian jumlah PMN dapat dilakukan dengan memberikan skor yang merujuk pada (Makiyah,2006) pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Tabel skoring jumlah PMN

<b>Jumlah PMN</b>	<b>Skor</b>
0	0
1-5	1
6-10	2
11-15	3
16-20	4
Terbentuk nodulus limfatikus	5

### E. Kerangka Konsep



## **F. Hipotesis**

Berdasarkan penelitian di atas yang menyatakan bahwa pemberian piperin selama 7 hari tidak menimbulkan efek toksik, penulis memiliki hipotesis bahwa:

1. Senyawa piperin tidak mempengaruhi tingkat kerusakan hati pada mencit.
2. Senyawa piperin tidak mempengaruhi jumlah polimorfonuklear pada hati dan ginjal mencit