

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hati

2.1.1 Anatomi Histologi Hati

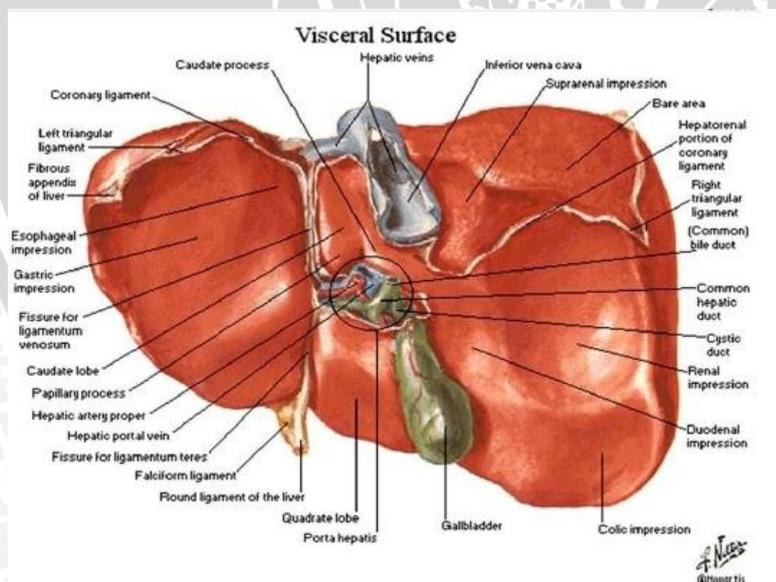
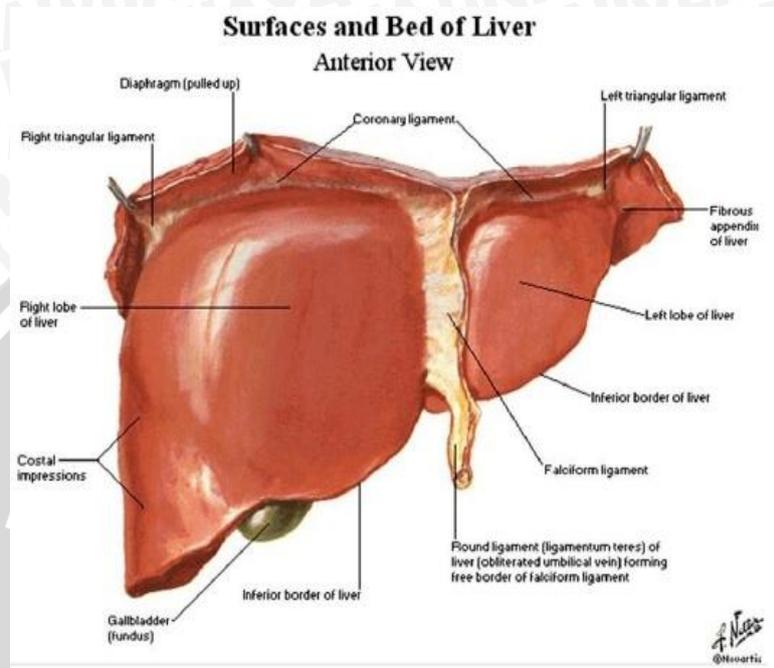
Hati merupakan organ terbesar di alam tubuh manusia, bentuk hati menyerupai segitiga, permukaannya licin, dan warnanya merah gelap kecoklatan. Hati mempunyai berat sekitar 1.5 kg atau 2,5% dari berat badan orang dewasa normal. Walaupun berat hati hanya 2-3% dari berat tubuh, tetapi hati terlibat dalam 25-30% pemakaian oksigen (Koolman,2008 ; Rohm, 2008).

Hati manusia terletak pada bagian atas cavum abdominis, dibawah diafragma, dikedua sisi kuadran atas, yang sebagian besar terdapat pada sebelah kanan. Permukaan atas terletak bersentuhan dengan diafragma, permukaan bawah terletak bersentuhan di atas organ-organ abdomen. Hati difiksasi secara erat oleh tekanan intraabdominal dan dibungkus oleh peritonium kecuali di daerah posterior-posterior yang berdekatan dengan vena cava inferior dan mengadakan kontak langsung dengan diafragma. Hepar dibungkus oleh simpai yg tebal, terdiri dari serabut kolagen dan jaringan elastis yg disebut Kapsul Glisson setebal 70-100µm (Koolman,2008 ; Rohm, 2008).

Hati terbagi menjadi lobus kiri dan lobus kanan yang dipisahkan oleh *ligamentum falciforme*. Secara anatomis, hati terbagi menjadi 4 lobus yaitu lobus kanan, lobus kiri, lobus *caudatus*, dan lobus *quadratus*. Masing-masing lobus dibentuk oleh lobulus-lobulus yang merupakan unit fungsional dasar dari hati. Secara keseluruhan, hati dibentuk oleh 50.000 sampai 100.000 lobulus dengan struktur serupa dan terdiri dari vena kecil yang dikelilingi oleh sel-sel hati



(hepatosit) dan saluran sinusoid yang dikelilingi oleh endotel vaskuler (Khoodman, 2008).



Gambar 2.1 Anatomi Hati, pandangan anterior (Hansen & Lambert: Netter's Clinical Anatomy, 2005)

Komponen struktur utama dari hepar adalah sel hepar atau hepatosit. Hepatosit tersusun berupa lempeng-lempeng yang saling berhubungan dan bercabang membentuk anyaman tiga dimensi. Hepatosit berbentuk polihedral, intinya bulat terletak ditengah, nukleolus dapat satu atau lebih dengan kromatin yang menyebar. Sering adanya dua inti, sebagai hasil pembagian yang tidak sempurna dari sitoplasma setelah terjadi pembelahan inti. Sitoplasmanya agak berbutir, tetapi tergantung pada perubahan nutrisi serta fungsi seluler. Diantara hepatosit terdapat saluran sempit yaitu kanalikuli biliaris, yang mengalir ke tepi lobulus kedalam duktus biliaris (Anggraini, 2008).

Hepatosit memiliki enam atau lebih permukaan, dan ada tiga bentuk yang berbeda : a).permukaan yang berhadapan dengan ruang perisinusoid, dimana pada permukaan bebasnya tumbuh mikrovili, b).permukaan yang berbatasan dengan kanalikuli biliaris dan c).permukaan yang saling berhadapan antar hepatosit yang bersebelahan dan memiliki gap junction (Anggraini, 2008).

Hati mendapat aliran darah ganda. Vena porta membawa darah dari usus dan organ tertentu, sedangkan arteri hepatica (dari aorta) membawa darah bersih yang mengandung oksigen. Vena porta dan arteri hepatica bercabang-cabang menuju lobus, disebut arteri atau vena interlobaris, seterusnya bercabang-cabang membentuk arteri dan vena interlobularis yang terdapat di daerah portal atau segitiga Kiernan. Vena interlobularis memiliki cabang kecil, kadang-kadang disebut vena pembagi yang merupakan sumbu asinus hati. Venula pendek berasal dari vena pembagi dan berakhir langsung pada sinusoid (Delmann & Brown, 1992). Sebagian darah dari arteri interlobularis membentuk pleksus kapiler di daerah portal dan diserap oleh cabang-cabang vena portal.

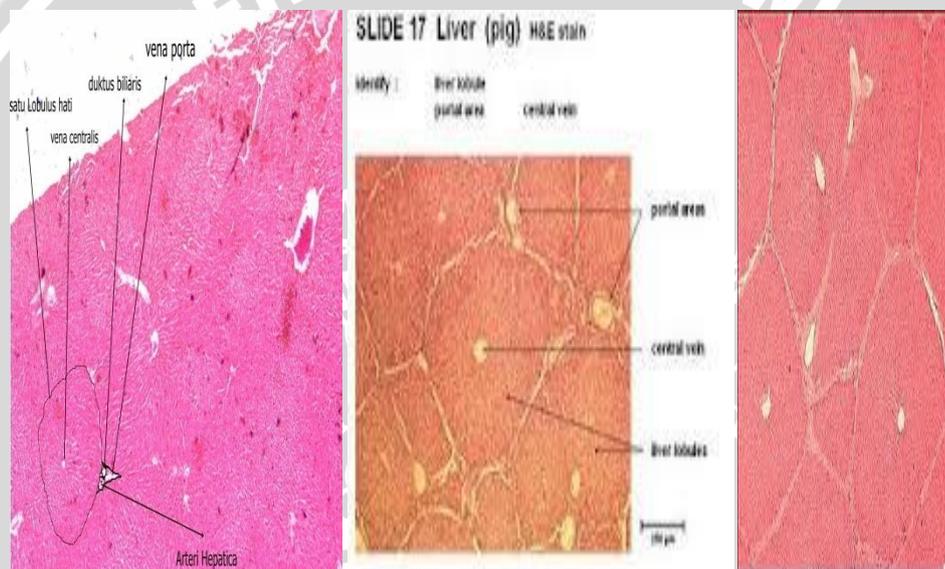
Hanya sebagian kecil darah mencapai sinusoid secara langsung melalui arteriol yang merupakan cabang dari arteri interlobularis (Dwirita, 2008).

Sinusoid merupakan pembuluh darah kapiler yang mengisi lobulus, yang membawa darah dari arteri dan vena interlobularis, masuk sinusoid dan menuju vena sentralis. Arteri dan vena interlobularis didalam lobulus bertemu dalam sinusoid diantara lempeng hati. Susunan percabangan ini menjamin hepatosit memiliki permukaan yang berhadapan dengan sinusoid yang hanya dibatasi oleh ruang perisinusoid (Ruang Disse), merupakan ruang sempit diantara sinusoid dan sel-sel hepar. Ruang demikian tidak tampak dalam biopsi hepar manusia atau dalam hepar hewan percobaan. Meskipun begitu, keberadaanya kini dapat dipastikan dengan mikroskop elektron (Anggraini, 2008 ; Guyton 1998).

Dinding sinusoid memiliki banyak celah, karena dindingnya terdiri dari endotel dan sel-sel makrofag besar dan aktif yang disebut sel Kupffer yang berasal dari monosit. Sel ini terdapat diberbagai tempat sepanjang sinusoid, bahkan sering mengirim pseudopodia panjang menembus celah endotel atau sel-sel endotel (Fawcett, 2002).

Endotel pada sinusoid tidak memiliki lamina basalis sehingga menopang langsung pada ujung mikrovili hepatosit. Jadi rongga perisinusoid terbentuk antara sel-sel hepar dan endotel, sehingga mikrovili dapat terendam dalam plasma darah dan memungkinkan pertukaran langsung bahan-bahan antara darah dan sel-sel hepar. Disamping mikrovili hepatosit, ruang perisinusoid mengandung serabut retikuler disamping sel perisinusoid atau adiposit. Sel-sel tersebut menyimpan vitamin A dan terkait dalam fibrinogenesis dengan sintesis kolagen tipe II pada kerusakan hepar (Anggraini, 2008).

Darah meninggalkan lobulus melalui vena sentralis atau vena hepatica terminalis yang dilapisi oleh endotel dengan lamina basalis serta adventisia tipis, dan langsung berhubungan dengan sinusoid. Vena sentralis berhubungan dengan vena sublobularis atau vena interkalatus di tepi lobulus. Kedua vena tersebut terdapat disepanjang basis lobulus, dimana sebagian bergabung membentuk vena penampang (*collecting vein*) yang nantinya bergabung menjadi vena hepatica (Dwirita,2008).



Gambar 2.2 Struktur Lobulus Hati (Hansen & Lambert: Netter's Clinical Anatomy, 2005)

Lobulus mengelilingi vena sentralis yang selanjutnya menuju ke vena hepatica. Lobulus-lobulus dipisahkan oleh suatu jaringan fibrosa yang dinamai septum interlobularis. Di dalam septum ini ada struktur-struktur arteriol hepar, vena porta (nantinya vena ini menyatu dengan vena sentralis membentuk vena hepatica), dan duktus biliaris (kelak bersatu menjadi duktus biliariskomunis). Ketiga struktur tersebut disebut sebagai triad porta (Fasel, 2007).

2.1.2 Fisiologi Hati

Hati memiliki peranan penting dalam tubuh manusia, fungsi dasar hati dapat dibagi menjadi (1) fungsi vaskular untuk menyimpan dan menyaring darah, (2) fungsi metabolisme yang berhubungan dengan sebagian besar sistem metabolisme tubuh dan (3) fungsi sekresi yang berperan membentuk empedu yang mengalir melalui saluran empedu ke saluran pencernaan (Guyton, 1998).

Fungsi metabolisme hati yaitu, untuk metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat. Bergantung kepada kebutuhan tubuh, ketiganya dapat saling dibentuk, untuk tempat penyimpanan berbagai zat seperti mineral (Cu, Fe) serta vitamin yang larut dalam lemak (vitamin A,D,E, dan K), glikogen dan berbagai racun yang tidak dapat dikeluarkan dari tubuh (contohnya : pestisida DDT). , untuk detoksifikasi dimana hati melakukan inaktivasi hormon dan detoksifikasi toksin dan obat dan untuk fagositosis mikroorganisme, eritrosit, dan leukosit yang sudah tua atau rusak (Guyton, 1998).

Dapat disimpulkan bahwa hati adalah organ yang besar dan dapat bekerja sebagai tempat penampungan darah yang bermakna di saat volume darah berlebih dan begitu juga sebaliknya, saat tubuh kekurangan volume darah maka hati dapat menyuplai darah ekstra bagi tubuh (Guyton,1998 ; Hall, 2006).

2.2 Lemak

2.2.1 Pengertian Lemak

Lemak, disebut juga lipid, adalah suatu zat yang kaya akan energi, berfungsi sebagai sumber energi yang utama untuk proses metabolisme tubuh. Lemak yang beredar di dalam tubuh diperoleh dari dua sumber yaitu dari

makanan dan hasil produksi organ hati, yang bisa disimpan di dalam sel-sel lemak sebagai cadangan energi (Herlina, 2002).

Istilah Lipid meliputi senyawa-senyawa heterogen, beberapa contohnya adalah lemak dan minyak yang sudah sangat umum dikenal dan terdapat di dalam makanan. Sifat umum yang dimiliki yaitu tidak larut dalam air namun dapat larut dalam pelarut non polar seperti dietil eter ($C_2H_5OC_2H_5$), kloroform ($CHCl_3$), benzena dan hidrokarbon lainnya. Lemak dan minyak memiliki sifat-sifat tersebut karena memiliki polaritas yang sama dengan pelarut tersebut (Herlina, 2002; Almatsier, 2004).

2.2.2 Klasifikasi Lemak

Lipid dikelompokkan menjadi 3, Klasifikasinya adalah sebagai berikut (Ettinger, 2004).

1. Lipid Sederhana

Terdiri dari lemak netral dan *waxe*. Lemak netral seperti monogliserida, digliserida dan trigliserida (ester asam lemak dengan gliserol) dan *Waxes* (ester asam lemak dengan alkohol berberat molekul tinggi) seperti ester sterol, ester non sterol dan ester vitamin A.

2. Lipid Turunan

Berupa Sterol contohnya pada vitamin, A, E, K dan Asam Lemak

3. Lipid Majemuk

Terdiri dari Fosfolipida (gabungan antara asam fosfor, asam lemak dan basa nitrogen) seperti gliserofosfolipida dan glikosfingolipida, Glikolipida

(gabungan antara asam lemak, monosakarida dan basa nitrogen) dan Lipoprotein (partikel dari lipid dan protein)

(Herlina,2002)

2.2.3 Manfaat Lemak

1. Sumber energi
2. Pelindung organ tubuh
3. Pembentukan sel
4. Sumber asam lemak esensial
5. Alat angkut vitamin larut lemak
6. Menghemat protein
7. Memberi rasa kenyang dan lezat
8. Sebagai pelumas
9. Memelihara suhu tubuh

(Almatsier, 2004)

2.2.4 Sifat Lemak

Lemak hewan pada umumnya berupa zat padat pada suhu ruangan, sedangkan lemak yang berasal dari tumbuhan berupa zat cair. Lemak yang mempunyai titik lebur tinggi mengandung asam lemak jenuh, sedangkan lemak cair atau yang biasa disebut minyak mengandung asam lemak tidak jenuh. Lemak hewan dan tumbuhan mempunyai susunan asam lemak yang berbeda-beda. Seperti halnya lipid pada umumnya, lemak atau gliserida asam lemak pendek dapat larut dalam air, sedangkan gliserida asam lemak panjang tidak

larut. Semua gliserida larut dalam ester kloroform atau benzena. Alkohol panas adalah pelarut lemak yang baik.

Pada umumnya lemak apabila dibiarkan lama diudara akan menimbulkan rasa bau yang tidak enak. Hal ini disebabkan oleh proses hidrolisis yang menghasilkan asam lemak bebas. Disamping itu dapat pula terjadi proses oksidasi terhadap asam lemak tidak jenuh yang hasilnya akan menambah bau dan rasa yang tidak enak. Oksidasi asam lemak tidak jenuh akan menghasilkan peroksida dan selanjutnya akan terbentuk aldehida. Inilah yang menyebabkan terjadinya bau dan rasa yang tidak enak atau tengik. Kelembaban udara, cahaya, suhu tinggi dan adanya bakteri perusak adalah faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya ketengikan. Gliserol yang diperoleh dari hasil penyabunan lemak atau minyak adalah suatu zat cair yang tidak berwarna dan mempunyai rasa yang manis (Poedjiadi, 2006).

2.2.5 Metabolisme Lemak

Unsur lemak dalam makanan yang memiliki peranan penting dalam proses fisiologis adalah : trigliserida (TG), fosfolipid dan kolesterol. Trigliserida tersusun atas asam lemak (FFA) dan gliserol, sedangkan kolesterol kebanyakan berasal dari kolesterol hewan terutama berasal dari otak, kuning telur, hati dan lemak hewan lainnya. Kolesterol makanan dalam wujud sebagai kolesterol ester (Guyton, 1998 ; Robert, 2007).

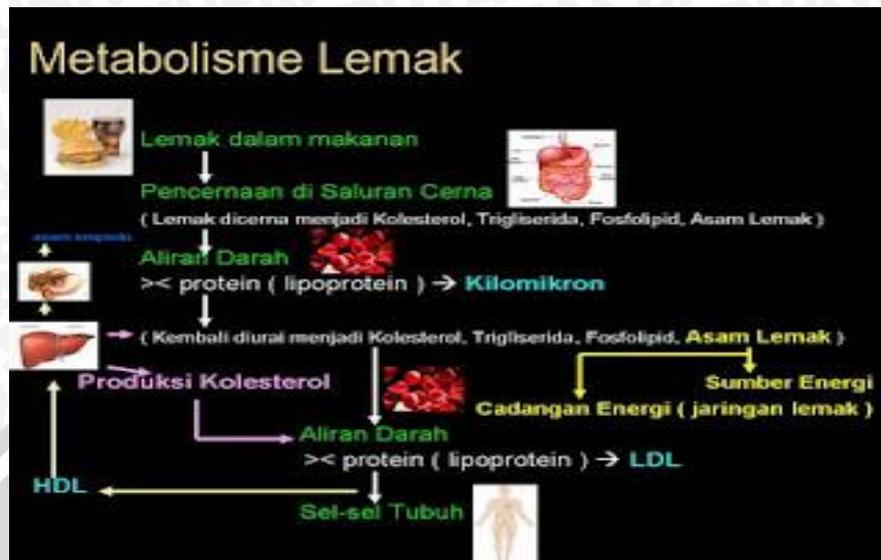
Asam lemak setelah diserap oleh sel mukosa usus halus dengan cara difusi, kemudian di dalam sel mukosa asam lemak dan gliserol mengalami resintesis (bergabung lagi) menjadi trigliserida. Kolesterol juga mengalami reesterifikasi menjadi ester kolesterol. Trigliserida dan ester kolesterol bersatu diselubungi

oleh protein menjadi kilomikron. Protein penyusun selubung kilomikron disebut apoprotein. Selubung protein berfungsi mencegah antarmolekul lemak bersatu dan membentuk bulatan besar yang dapat mengganggu sirkulasi darah (Guyton, 1998 ; Robert, 2007).

Kilomikron keluar dari sel mukosa usus secara eksositosis kemudian diangkut lewat sistem limfatik dan selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah. Kadar kilomikron dalam plasma darah meningkat 2-4 jam setelah makan. Kilomikron di dalam pembuluh darah dihidrolisis oleh enzim lipase endotel menjadi asam lemak (FFA) dan gliserol. FFA dibebaskan dari kilomikron dan selanjutnya disimpan dalam jaringan lemak (*adipose tissue*) atau jaringan perifer (Guyton, 1998 ; Robert, 2007).

Kilomikron yang telah kehilangan asam lemak dengan demikian banyak mengandung kolesterol dan tetap berada di dalam sirkulasi disebut *chylomicron remnant* (sisa kilomikron) dan akhirnya menuju ke hati yang selanjutnya didegradasi di dalam lisosom. Sedangkan gliserol langsung diabsorpsi ke pembuluh darah *porta hepatica* (Guyton, 1998 ; Robert, 2007).

Triasilgliserol merupakan unsur lipid yang dominan pada kilomikron dan VLDL, sedangkan kolesterol dan fosfolipid masing-masing dominan pada LDL dan HDL (Murray, 2005).



Gambar 2.3 Metabolisme Lemak (Ganong, 2002)

2.2.6 Jalur Metabolisme Lemak

Transpor asam lemak dan kolesterol dapat dibedakan menjadi dua jalur yaitu. jalur eksogen, yang memindahkan lemak dari usus ke hati, dan jalur endogen, yang memindahkan lemak ke dan dari jaringan.

1) Jalur eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas dalam bentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut Kilomikron. Kilomikron ini akan membawanya ke dalam aliran darah. Kemudian trigliserid dalam kilomikron tadi mengalami penguraian oleh enzim lipoprotein lipase, sehingga terbentuk asam lemak bebas dan kilomikron remnan. Asam lemak bebas akan menembus jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali sebagai cadangan energi. Sedangkan kilomikron remnan akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas (Murray,2005).

Sebagian kolesterol yang mencapai organ hati diubah menjadi asam empedu, yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti detergen & membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen (Murray, 2005).

Pada akhirnya, kilomikron yang tersisa (yang lemaknya telah diambil), dibuang dari aliran darah oleh hati. Kolesterol juga dapat diproduksi oleh hati dengan bantuan enzim yang disebut *HMG Koenzim-A Reduktase*, kemudian dikirimkan ke dalam aliran darah (Robert, 2007).

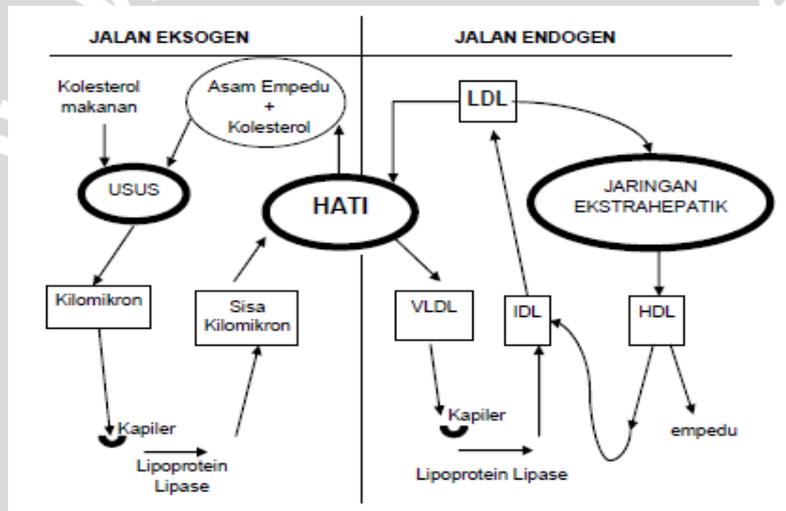
2) Jalur endogen

Pembentukan trigliserida dalam hati akan meningkat apabila makanan sehari-hari mengandung karbohidrat yang berlebihan. Hati mengubah karbohidrat menjadi asam lemak, kemudian membentuk trigliserida, Trigliserida ini dibawa melalui aliran darah dalam bentuk *very low density lipoprotein* (VLDL). VLDL kemudian akan dimetabolisme oleh enzim lipoprotein lipase menjadi IDL (Intermediate Density Lipoprotein). Kemudian IDL melalui serangkaian proses akan berubah menjadi LDL (Low Density Lipoprotein) yang kaya akan kolesterol. Kira-kira $\frac{3}{4}$ dari kolesterol total dalam plasma normal manusia mengandung partikel LDL (Robert, 2007).

LDL ini bertugas menghantarkan kolesterol ke dalam tubuh. Kolesterol yang tidak diperlukan akan dilepaskan ke dalam darah, di mana pertama-tama akan berikatan dengan HDL (High Density Lipoprotein). Fungsi utama HDL adalah bertindak sebagai tempat penyimpanan untuk apo C dan E yang

dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. Itulah sebab munculnya istilah LDL-kolesterol disebut lemak "jahat" dan HDL-kolesterol disebut lemak "baik". Sehingga rasio keduanya harus seimbang (Robert, 2007).

Kilomikron membawa lemak dari usus (berasal dari makanan) dan mengirim trigliserid ke sel-sel tubuh. VLDL membawa lemak dari hati dan mengirim trigliserid ke sel-sel tubuh. LDL yang berasal dari pemecahan IDL (sebelumnya berbentuk VLDL) merupakan pengirim kolesterol yang utama ke sel-sel tubuh. HDL membawa kelebihan kolesterol dari dalam sel untuk dibuang.



Gambar 2.4 Transpor Lemak Dalam Darah (Grosvenor, 2001)

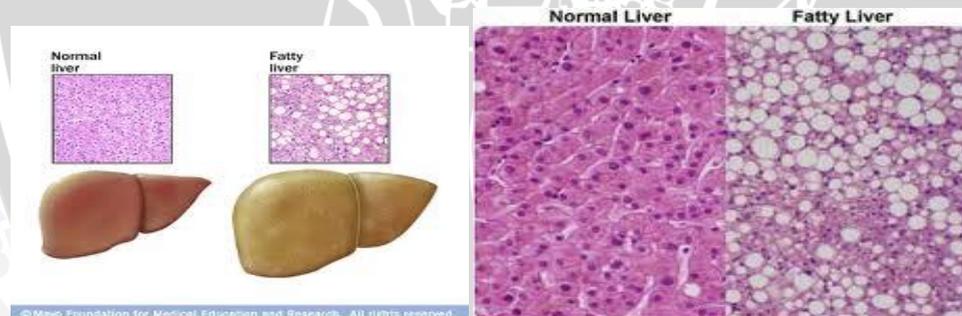
2.3 Perlemakan Hati

2.3.1 Definisi

Perlemakan hati merupakan adanya pengumpulan lemak yang berlebihan di dalam sel-sel hati. Pada kondisi ini, hati mengandung lemak yang berlebihan dan sebagian jaringan normal hati diganti dengan lemak yang tidak sehat. Dalam hal ini, sel-sel hati dan ruang di hati diisi dengan lemak sehingga hati menjadi sedikit membesar dan lebih berat. Hati menjadi berminyak dan berwarna

kekuningan. Kondisi ini membuat keluhan yang tidak enak di daerah organ hati, yang terasa dibagian perut kanan atas. Seseorang dikatakan mengalami perlemakan hati apabila kandungan lemak di hati melebihi 5% dari seluruh berat hati dan sebagian besar merupakan trigliserida (Hasan, 2006).

Pada mulanya penyakit perlemakan hati non alkohol dianggap sebagai penyakit yang ringan, tetapi anggapan itu ternyata salah. Sebagian pasien penyakit perlemakan hati non alkohol yang diteliti, pada pemeriksaan histopatologi menunjukkan fibrosis yang luas, sirosis hati bahkan karsinoma hepatoseluler. Selain dapat berlanjut menjadi penyakit hati yang berat dan irreversibel, penyakit perlemakan hati non alkohol juga mempunyai prevalensi yang tinggi dan menunjukkan kecenderungan yang terus meningkat (Sears, 2010).



Gambar 2.5 Perlemakan Hati

2.3.2 Jenis Perlemakan Hati

Perlemakan hati dapat dikategorikan menjadi beberapa tingkatan mulai dari perlemakan hati sederhana (steatosis) hingga perlemakan hati dengan disertai peradangan (steatohepatitis). Kondisi ini dibagi pula berdasarkan penggunaan alkohol yang disebut *Alcoholic Fatty Liver Disease* (AFLD) dan

tanpa alkohol yang disebut *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) (Sears, 2010).

Alcoholic Fatty Liver Disease (AFLD) merupakan konsekuensi yang pertama kali terjadi akibat konsumsi alkohol yang berlebihan dan dapat dipulihkan kembali. Faktor resiko dari penyakit ini bukan hanya karena disebabkan intake lemak yang berlebihan yang mengakibatkan meningkatnya asam lemak bebas dalam tubuh namun juga disebabkan keracunan hati yang disebabkan oleh ethanol (Lieber, 2004).

Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) memiliki beberapa faktor resiko yaitu obesitas yang dikatakan paling besar pengaruhnya, hiperlipidemia yang merupakan penyebab dari NAFLD yang paling sering ditemukan dan dapat menyebabkan meningkatnya penyakit ini menjadi NASH (*Non Alcoholic Steatohepatitis*) dan sirosis hati (Motonobu, 2003).

2.3.3 Etiologi

Penyebab perlemakan hati bermacam-macam, antara lain terjadinya gangguan dan metabolisme lemak, Insulin resisten (metabolik sindrom : obesitas, hipertrigliserimia, dan hipertensi), faktor obat-obatan yang dikonsumsi (amiodarone, ditiagem, antiretroviral dosis tinggi, steroids), *Refeeding syndrome*, terjadiya penurunan berat badan yang drastis (kekurangan gizi) dan paparan racun (pelarut organik) (Bayard, dkk., 2006).

2.3.4 Patogenesis Perlemakan Hati

Patogenesis perlemakan hati non alkoholik belum sepenuhnya dimengerti. Day et al. (1998), menyatakan suatu hipotesis yang sampai saat ini banyak diterima adalah *the two hit theory* (Schreuder et al., 2008; Charlton, 2009).

Pada *first hit* terjadi steatosis hepatic sedangkan *second hit* berupa inflamasi hati. Abnormalitas metabolik primer yang mengarah pada akumulasi lipid dalam hepatosit masih belum jelas diketahui (Schreuder et al., 2008; Charlton, 2009). *First hit* dapat terjadi karena berbagai keadaan, seperti dislipidemia, diabetes mellitus dan obesitas.

Dalam keadaan normal, asam lemak bebas dihantarkan memasuki hati lewat sirkulasi darah arteri dan vena portal. Di dalam hati, asam lemak bebas akan mengalami metabolisme lebih lanjut, seperti proses re-esterifikasi menjadi trigliserida atau digunakan untuk pembentukan lemak lainnya. Adanya peningkatan massa jaringan lemak tubuh, khususnya pada obesitas, akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas (*Free Fatty Acid/FFA*) yang kemudian menumpuk di dalam hepatosit. Bertambahnya asam lemak bebas di dalam hati akan menimbulkan peningkatan oksidasi dan esterifikasi (Schreuder et al., 2008; Charlton, 2009)

2.3.5 Gambaran Histologis

Secara histologis, pada prinsipnya perlemakan hati non alkoholik ditandai dengan adanya perubahan bentuk lipid dalam hepatosit (Sanyal, 2002). Walaupun tidak selalu jelas, perubahan ini dapat dibedakan menjadi dua

subkategori berdasarkan ukuran vakuola lipid di dalam sel yaitu makrovesikular dan mikrovesikular (Schiff et al., 2006).

Pada awal penyakit ini didapatkan steatosis makrovesikular dengan pendorongan nukleus dan sitoplasma ke perifer sel hepatosit (Sanyal, 2002; Schiff et al., 2006). Steatosis makrovesikular ini sering didapatkan pada obesitas malnutrisi, malabsorpsi, diabetes mellitus, penyakit metabolik tertentu, terapi dengan kortikosteroid, dan paparan terhadap toksin ataupun obat yang lain (Schiff et al., 2006).

Sumber asam lemak bebas hati berasal dari trigliserida makanan sebagai partikel kilomikron dari usus, sintesis *de novo* hati, asam lemak bebas yang masuk ke hati dari hasil lipolisis jaringan lemak, kegagalan pengeluaran lipid dari hati, dan berkurangnya oksidasi asam lemak. Ketidakseimbangan dalam proses metabolisme tersebut di atas dapat meningkatkan akumulasi trigliserida dalam sitoplasma hepatosit (Wei et al., 2008).

Derajat Perlemakan Hati Non Alkoholik :

Derajat	Katagori
0	Normal
1	Didapatkan 33% sel hepatosit yang terisi lemak
2	Didapatkan 33%- 60% sel hepatosit yang terisi lemak
3	Didapatkan > 60% sel hepatosit yang terisi lemak

Tabel 2.1 Derajat Perlemakan Hati Non Alkoholik, Sanyal, 2002

2.3.6 Diagnosis

Biopsi hati masih menjadi perdebatan di kalangan ahli untuk mendiagnosis perlemakan hati walaupun biopsi hati merupakan baku emas untuk pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis dan masih menjadi satu-satunya metode yang dapat membedakan steatosis non alkoholik dengan perlemakan tanpa atau disertai inflamasi (Marg, 2009).

Perdebatan ini disebabkan karena masih ada resiko serta biaya yang tinggi dari tindakan biopsi itu sendiri sehingga pemeriksaan radiologis dan kimia darah terus menerus diteliti serta dioptimalkan sebagai metode pemeriksaan alternatif yang bersifat non invasif (Hasan, 2006).

2.3.7 Pencegahan

Pada dasarnya kasus perlemakan hati banyak diakibatkan oleh obesitas dan dislipidemia. Oleh karena itu, lebih banyak ditekankan pada upaya untuk menghindari faktor resiko tersebut. Pencegahan terjadinya kegemukan (obesitas) dan dislipidemia dalam darah dapat dilakukan dengan menerapkan perilaku hidup sehat sebagai berikut :

- a) Kegiatan jasmani yang cukup sesuai umur dan kemampuan minimal tiga kali seminggu dan maksimal lima kali seminggu.
- b) Pola makan sehari-hari yang sehat dan seimbang dengan meningkatkan konsumsi sayuran dan buah sebagai sumber serat. Dan membatasi konsumsi makanan tinggi lemak dan karbohidrat sederhana (Machmud, 2006).

2.4 Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*)

2.4.1 Gambaran Umum

Di alam liar, jamur tiram merupakan tumbuhan saprofit yang hidup dikayu-kayu lunak dan memperoleh bahan makanan dengan memanfaatkan sisa-sisa bahan organik. Jamur tiram termasuk tumbuhan yang tidak berklorofil (tidak memiliki zat hijau daun) sehingga tidak bisa mengolah bahan makanan sendiri. Jamur tiram berinti, berspora, berupa sel atau benang, bercabang-cabang, dengan dinding sel dari selulosa atau kitin atau kedua-duanya. Pada umumnya jamur berkembang biak secara seksual dan aseksual. Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*) merupakan jamur pangan dengan ciri-ciri umum tubuh buah berwarna putih hingga krem dan tudungnya berbentuk setengah lingkaran mirip cangkang tiram dengan bagian tengah agak cekung (Susilawati, 2010).

Jamur tiram putih tumbuh menggerombol atau membentuk rumpun dalam media penanamannya. Setiap rumpun mempunyai percabangan yang cukup banyak. Daya simpan jamur tiram putih lebih lama dibandingkan dengan jamur tiram abu-abu. Tubuh jamur tiram putih relatif lebih besar dan daging buahnya lebih tebal jika dibandingkan dengan jamur yang lain (Witoyo, 2001).

Menurut Chang dan Miles (1982) dalam Witoyo (2001) secara umum pertumbuhan jamur dibagi menjadi dua fase, yaitu fase vegetatif dan fase generatif. Fase vegetatif ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran miselia di dalam media. Miselia akan mengeluarkan enzim yang dapat menguraikan senyawa kompleks seperti lignin menjadi senyawa yang lebih sederhana yang diperlukan untuk pertumbuhan. Setelah beberapa waktu, miselia-miselia saling

bertemu dan membentuk titik simpul. Selanjutnya simpul tersebut berkembang menjadi badan jamur atau merupakan fase generatif .

Dalam sejarah pembudidayaan jamur, Prancis dikatakan sebagai pionir atau pelopornya. Sekitar tahun 1650-an seorang petani Prancis berhasil menanam jamur di pekarangan rumahnya dengan hasil yang cukup memuaskan dan menyebar ke beberapa negara di Eropa seperti Inggris, Jerman, Hongaria, Denmark, dan bahkan ke Amerika Serikat. Sampai dekade 1920-an, Prancis mencatatkan diri sebagai produsen jamur terbesar di dunia. Di Indonesia, budi daya jamur, baru dimulai sekitar tahun 1969 oleh sebuah perusahaan swasta nasional yang bergerak di bidang agrobisnis. Perusahaan ini memilih dataran tinggi Dieng di Wonosobo, Jawa Tengah, sebagai tempat pembudidayaan jamur dengan produksi mencapai ribuan ton per bulan (Rahman, 2010).



Gambar 2.6 Jamur Tiram putih

(Direktorat jendral Hortikultura Departemen Pertanian, 2007)

2.4.2 Karakteristik Jamur Tiram Putih

Jamur tiram putih bisa tumbuh di kaju glondongan, serbuk kayu gergaji, jerami, katun bekas, juga bisa tumbuh di limbah industri makanan dan industri pertanian. Jamur tiram dapat mengubah dari limbah menjadi makanan yang lezat dan bergizi tinggi, melebihi tanaman lainnya bahkan binatang sekalipun. Di negara berkembang dimana protein hewani sangat mahal dan tidak terjangkau orang kebanyakan, maka jamur tiram yang kaya protein dan lezat ini bisa dijadikan sebagai makanan pengganti lauk hewani (Pathmashini 2008).

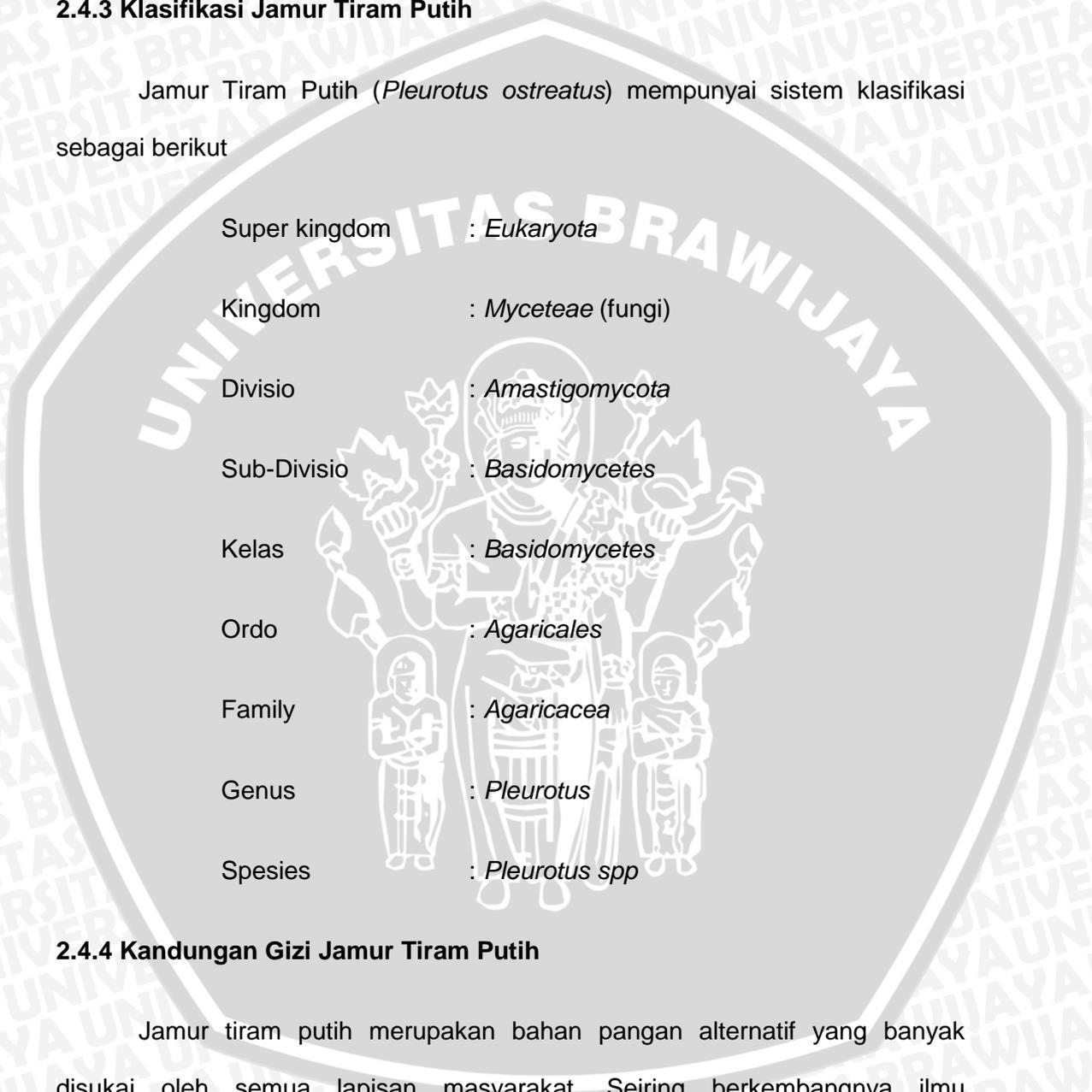
Tubuh buah jamur tiram memiliki tangkai yang tumbuh menyamping (bahasa Latin: *pleurotus*) dan bentuknya seperti tiram (*ostreatus*) sehingga jamur tiram mempunyai nama binomial *Pleurotus ostreatus*. Bagian tudung dari jamur tersebut berubah warna dari hitam, abu-abu, coklat, hingga putih, dengan permukaan yang hampir licin, diameter 5-20 cm yang bertepi tudung mulus sedikit berlekuk. Selain itu, jamur tiram juga memiliki spora berbentuk batang berukuran 8-11×3-4µm serta miselia berwarna putih yang bisa tumbuh dengan cepat (Widiastui, 2008).

Tangkai pada jamur tiram hampir tidak ada atau jika ada biasanya pendek, kokoh dan tidak dipusat atau lateral. Jamur tiram memiliki ciri khas panjang sekitar 0.5-4.0 cm, gemuk, padat, kuat, kering, umumnya berambut atau berbulu kapas. Cadar tidak ada, jejak spora putih sampai ungu muda atau abu-abu keunguan berukuran 7-9×3-4 mikron, bentuk lonjong sampai jorong, licin, nanamiliod (Gunawan,2004). Di alam bebas, jamur tiram bisa dijumpai hampir sepanjang tahun di hutan pegunungan daerah yang sejuk. Tubuh buah terlihat saling bertumpuk di permukaan batang pohon yang sudah melapuk atau pokok

batang pohon yang sudah ditebang karena jamur tiram adalah salah satu jenis jamur kayu (Kuo, 2005).

2.4.3 Klasifikasi Jamur Tiram Putih

Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*) mempunyai sistem klasifikasi sebagai berikut



Super kingdom	: <i>Eukaryota</i>
Kingdom	: <i>Myceteae</i> (fungi)
Divisio	: <i>Amastigomycota</i>
Sub-Divisio	: <i>Basidomycetes</i>
Kelas	: <i>Basidomycetes</i>
Ordo	: <i>Agaricales</i>
Family	: <i>Agaricacea</i>
Genus	: <i>Pleurotus</i>
Spesies	: <i>Pleurotus spp</i>

2.4.4 Kandungan Gizi Jamur Tiram Putih

Jamur tiram putih merupakan bahan pangan alternatif yang banyak disukai oleh semua lapisan masyarakat. Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan banyak orang yang merubah pola konsumsi makanan sehari-hari yang semula dari bahan pangan yang bernilai kolesterol tinggi menjadi memilih bahan makanan yang bernilai kolesterol rendah namun tinggi protein dan serat

atau bahkan mencari makanan alternatif yang dapat menurunkan kolesterol (Tjokrokusumo, 2008).

Jamur tiram putih memiliki kandungan protein yang tinggi, asam lemak tak jenuh, serat dan vitamin sehingga rasanya sangat enak dibandingkan jenis jamur lainnya. Kandungan gizi jamur tiram menurut Direktorat Jenderal Hortikultura Departemen Pertanian dalam Setiyono (2010) adalah sebagai berikut : protein jamur tiram rata-rata 3.5 – 4 % dari berat basah. Jika dihitung berat kering, kandungan proteinnya 19-35%. 72% lemak dalam jamur tiram adalah asam lemak tidak jenuh sehingga aman dikonsumsi baik yang menderita kelebihan kolesterol (hiperkolesterol), maupun gangguan metabolisme lipid lainnya. 28% asam lemak jenuh, serta adanya semacam polisakarida kitin di dalam jamur tiram diduga menimbulkan rasa enak. Jamur tiram juga mengandung vitamin B, C, dan D, serta vitamin B1 (tiamin), B2 (riboflavin), niasin, dan provitamin D2 (ergosterol). Mengandung mineral yaitu kalium, fosfor, natrium, kalsium dan magnesium.

Kandungan zat gizi dalam jamur tiram putih segar menurut Tim Jamur Pangan BPPT (2004) dalam Tjokrokusumo (2008) dapat dilihat pada tabel 2.2 sebagai berikut

Tabel 2.2 Kandungan Zat Gizi Jamur Tiram Segar

No	Kandungan zat gizi	Unit (%bb)	No	Kandungan zat gizi	Unit (%bb)
1.	Kadar air	89,60	9.	Histidina	0,06
2.	Kadar abu	0,82	10.	Glisina	0,12
3.	Serat kasar	3,44	11.	Tirosina	0,06
4.	Lemak	0,10	12.	Methionina	0,07
5.	Protein	3,15	13.	Fenilalanina	0,08
6.	Karbohidrat	0,63	14.	Leusina	0,12
7.	Aspartat	0,19	15.	Lisina	0,10
8.	Glutamat	0,94			

Berdasarkan tabel diatas dapat diketahui bahwa jamur tiram putih mengandung asam glutamat yang dapat menimbulkan rasa sedap, gurih dan lezat, sehingga cukup berpotensi sebagai bahan penyedap makanan, hal ini pula yang menyebabkan jamur tiram putih disukai oleh masyarakat (Tjokrokusumo, 2008). Kandungan asam amino dan asam lemak pada badan buah jamur tiram kering menurut Setiyono (2010) dapat dilihat pada tabel 2.6 dan 2.7 dibawah ini.

Tabel 2.3 Kandungan Asam Amino Jamur Tiram Kering

No	Asam amino	Berat (mg/g berat kering)	No	Asam amino	Berat (mg/g berat kering)
1	Asam aspartat	17,9	10	Metionin	4,6
2	Treonin	8,5	11	Isoleusin	6,6
3	Serin	9,7	12	Leusin	12,2
4	Asam Glutamat	21,7	13	Tirosin	6,0
5	Prolin	6,0	14	Fenilalanin	7,2
6	Glisin	9,0	15	Histidin	15,0
7	Alanin	12,8	16	Lisin	9,7
8	Sistein	2,8	17	Arginin	12,1
9	Valin	10,7			

Tabel 2.4 Kandungan Asam Lemak pada Badan Buah Jamur Tiram Kering

No	Asam lemak	Berat (mg/g berat kering)
1	Asam palmitat	2,2
2	Asam stearat	0,5
3	Asam Oleat	2,9
4	Asam linoleat	10,3

Sumber : Setiyono, 2010

Hasil studi Gunde-Cimerman and Plemenitas (2002) dalam Tjokrokusumo (2008) menunjukkan bahwa jamur tiram putih secara alami mengandung isomer lovastatin (*3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzym A reductase*) yang merupakan obat yang disetujui FDA untuk mengobati kolesterol tinggi dalam darah. Kandungan yang mirip dengan lovastatin terdapat dalam tudung lebih banyak dibandingkan dalam batangnya dan

lebih terkonsentrasi dalam insang-insang yang masak khususnya dalam sporanya.

Kandungan zat gizi jamur tiram putih segar jika dibandingkan dengan yang telah dikeringkan adalah sebagai berikut:

Tabel 2.5 Perbandingan Zat Gizi Jamur Tiram Putih (Tjokrokusumo, 2008)

Analisis	Kandungan per 100 gram	
	Segar	Serbuk
Air (%)	83,30	6,70
Protein	27,25	0,85
Lemak	2,75	0,002
Karbohidrat	56,33	35,48
Serat kasar	33,44	1,15

2.4.5 Manfaat Jamur Tiram Putih

Kandungan gizi yang dimiliki oleh jamur tiram putih merupakan salah satu bahan makanan alternatif digunakan memenuhi kebutuhan gizi masyarakat khususnya dalam pemenuhan kebutuhan protein. Penelitian di Massachusett University menyimpulkan bahwa riboflavin, asam Nicotinat, Pantothenat, dan biotin (Vitamin B) masih terpelihara dengan baik meskipun jamur telah dimasak (Hanafi,2010).

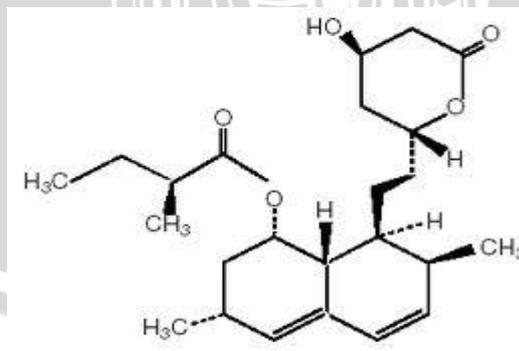
Para peneliti dari Ujagar Group (India) menyimpulkan bahwa jamur tiram memiliki nilai nutrisi yang sangat bagus dengan alasan 100% sayuran dan

bersih, mengandung protein tinggi dan kaya vitamin-mineral, rendah karbohidrat, lemak dan kalori. Kandungan Lovastatin yang terdapat di dalam jamur tiram dapat menghambat sintesis (pembentukan) kolesterol dalam tubuh kita, dengan jalan menghambat enzim HMG-KoA reduktase sehingga dapat menurunkan kadar trigliserida di dalam tubuh (Widiastui, 2008).

2.5 Lovastatin

2.5.1 Gambaran Umum

Lovastatin termasuk kelompok obat statin. Biosintesis lovastatin berasal dari dua buah rantai poliketida yang dihubungkan dengan ikatan ester. Lovastatin sebagai agen anti hiperkolesterolemia ditemukan pertama kali oleh Cimerman, et al pada tahun 1973. Lovastatin yang juga dikenal dengan nama mevinolin merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan melalui jalur poliketida dan merupakan turunan dari asetat. Lovastatin tidak larut dalam air, larut sebagian dalam etanol, metanol, asetonitril, etil asetat dan larut sempurna dalam kloroform (Saimee,2003).



Gambar 2.7 Susunan Lovastatin

Formula empiris dari lovastatin adalah $C_{24}H_{36}O_5$ dengan berat molekul 404.55 g/mol. Lovastatin hadir dalam bentuk lakton non aktif dan asam hidroksi terbuka aktif, semi polar dan larut baik dalam etanol (Albert,1989). Bentuk aktif dari lovastatin adalah dalam bentuk asam hidroksi terbuka karena dapat berperan sebagai inhibitor kompetitif HMG KoA (Saimee,2003).

Lovastatin tidak larut dalam air, larut sebagian dalam etanol, metanol, asetonitril, etil asetat dan larut sempurna dalam kloroform. Lovastatin mempunyai titik leleh $174,5^{\circ}C$, rotasi optik pada konsentrasi 0,5 gram dalam 100 ml asetonitril sebesar $325^{\circ}C$. Lovastatin mempunyai serapan maksimum sinar ultraviolet pada λ 235,238, dan 247 nm (Saimee,2003).

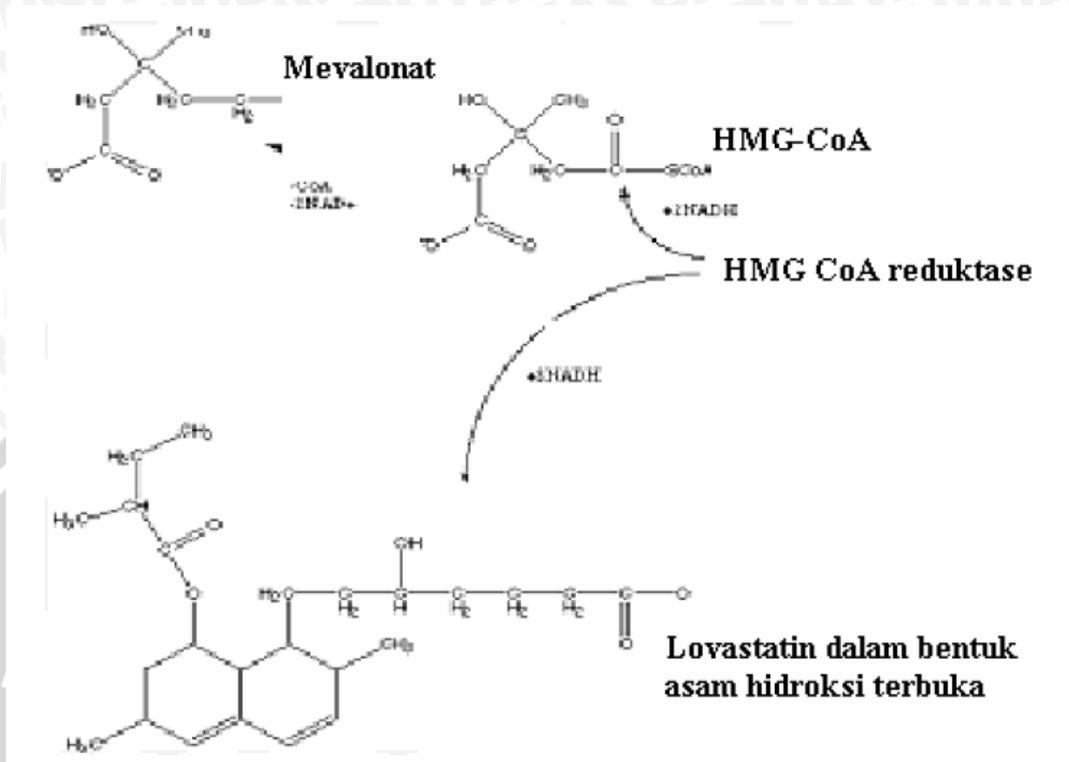
2.5.2 Manfaat Lovastatin

Lovastatin adalah suatu *pro-drug*, yang di dalam tubuh akan segera terhidrolisis menghasilkan suatu senyawa yang dapat menghambat bersaing kerja dari HMG-CoA reduktase, yaitu sebuah enzim yang mengkatalisis perubahan HMG-CoA menjadi mevalonat, yang merupakan sebuah tahap penting dalam biosintesis kolesterol. Hambatan enzim ini meningkatkan densitas reseptor LDL dalam sel hati sehingga terjadi penurunan LDL. Aktivitas lovastatin ini memiliki arti penting secara medis sebagai obat anti hiperkolesterol-emia, sehingga dapat menurunkan kolesterol total, trigliserida, fosfolipid, asam lemak non-ester, LDL dan menaikkan HDL dalam tubuh serta diindikasikan dapat mencegah terjadinya perlemakan hati (Danhof, 2001).

2.5.3 Mekanisme Penurunan Kolesterol oleh Lovastatin

Lovastatin dikatakan sebagai antihiperkolesterol dengan prinsip kerja lovastatin terhadap HMG KoA reduktase sama dengan prinsip kerja inhibitor kompetitif enzim. HMG KoA reduktase dilambangkan sebagai enzim utama (E), Lovastatin sebagai inhibitor kompetitif (I) dan HMG KoA sebagai substrat (S). HMG KoA reduktase adalah enzim utama yang mendukung sintesis kolesterol di organ hati dengan cara berikatan dengan mengubah HMG KoA menjadi mevalonat. Ketika lovastatin hadir dalam bentuk asam hidroksi terbuka dengan konsentrasi lebih dari konsentrasi substrat (HMG KoA) maka HMG KoA reduktase akan lebih cenderung berikatan dengan lovastatin sehingga jumlah dan frekuensi sintesis kolesterol tereduksi dan kadar kolesterol di dalam tubuh berkurang (Danhof, 2001).

Mekanisme penghambatan pembentukan kolesterol oleh lovastatin melalui salah satu komponen dari struktur lovastatin yang mempunyai analog dengan HMGKoA dan akan diubah menjadi asam mevalonat dengan bantuan enzim HMG-KoA reduktase. Akibatnya, lovastatin mampu berkompetisi dengan HMG-KoA untuk berikatan dengan enzim HMG-KoA reduktase. Jika jumlah lovastatin cukup besar untuk berikatan dengan HMG-KoA reduktase maka asam mevalonat yang merupakan senyawa antara biosintesis kolesterol tidak akan terbentuk sehingga pembentukan kolesterol menjadi terhambat.



Gambar 2.8 Prinsip kerja lovastatin sebagai enzim inhibitor kompetitif HMG KoA reduktase (Danhof,2001)

2.6 Diet Aterogenik

Diet aterogenik adalah diet tinggi kolesterol dan tinggi lemak. Jika diberikan pada tikus (*Ratus norvegicus*) strain Wistar, komposisi yang dipakai adalah PAR-S (jenis pakan ayam dengan bahan dasar tepung udang), tepung terigu, kolesterol, asam kolat, dan minyak babi. Pakan ini merupakan rujukan yang diharapkan dapat membentuk kondisi lemak berlebih pada tikus (Tsalissavrina, 2005).

Pada diet aterogenik, selain mengandung tinggi lemak juga mengandung tinggi kolesterol. Komposisi dari pakan aterogenik adalah pakan yang ditambah kolesterol 2%, asam kolat 0,2 % dan minyak babi 5%. Dengan pemberian diet aterogenik selama 8 bulan terbukti dapat meningkatkan kolesterol darah dan menginduksi terbentuknya sel busa (Muwarni, dkk., 2005; Mulyo, 2006).

