

**BAB 2**  
**TINJAUAN PUSTAKA**

**2.1. Tanaman Ubi Jalar**

**2.1.1. Klasifikasi tanaman Ubi Jalar Ungu**



**Gambar 2.1 Ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas ungu Kultivar Gunung Kawi (Sumber : dokumentasi pribadi)**

Berdasarkan ilmu taksonomi, tanaman ubi jalar ungu dimasukkan dalam klasifikasi sebagai berikut :

- Kingdom : Plantae
- Subkingdom : Tracheobionta
- Divisi : Spermatophyta
- Kelas : Magnoliopsida
- Sub Kelas : Asteridae

Ordo : Solanales  
Famili : Convolvulaceae  
Genus : Ipomoea L  
Spesies : *Ipomoea batatas*(L) Cultivar Ungu  
(United States Department of Agriculture, 2007)

Ubi jalar atau ketela rambat atau *sweet potato* diperkirakan berasal dari Benua Amerika, yaitu dari Selandia Baru, Polinesia, dan Amerika bagian tengah. Nikolai Ivanovich Vavilov, seorang ahli botani Soviet, memastikan daerah sentrum primer asal tanaman ubi jalar adalah Amerika Tengah. Ubi jalar mulai menyebar ke seluruh dunia, terutama negara-negara beriklim tropis pada abad ke-16. Orang-orang Spanyol menyebarkan ubi jalar ke kawasan Asia, terutama Filipina, Jepang dan Indonesia.

### 2.1.2. Kandungan tanaman Ubi Jalar Ungu

Ubi jalar ungu adalah salah satu bahan pangan dengan sumber energi berupa gula dan karbohidrat. Di dalam ubi jalar ungu terdapat banyak vitamin dan mineral yang sangat bermanfaat bagi tubuh, seperti kalsium, fosfor, zat besi, vitamin A, vitamin B, dan vitamin C. Selain itu ubi jalar ungu juga memiliki zat warna yang dominan yang mempengaruhi warnanya, yaitu pigmen antosianin. Ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) telah dikenal memiliki aktivitas sebagai antioksidan, anti diabetes, penyembuhan luka, anti *ulcer*, anti bakteri, dan anti mutagenik. Disamping itu, ubi jalar ungu juga digunakan sebagai pembangkit sistem imun dan untuk

mengatasi gejala penyakit pada saluran gastrointestinal dan saluran pernapasan atas (Panda *et al.*, 2012).

**Tabel 2.1. Kandungan gizi ubi jalar ungu per 100 gram (Persentase berdasarkan rekomendasi US untuk orang dewasa) (Panda *et al.*, 2012)**

Nutritional content	value per 100 g (3.5 oz)	Nutritional content	value per 100 g (3.5 oz)
Energy	360 kJ (85 kcal)	Vitamin A equiv.	709 µg (79%)
Protein	1.6 g	- beta-carotene	8509 µg (79%)
Carbohydrates	20.1 g	Thiamine (Vit. B <sub>1</sub> )	0.1 mg (8%)
- Starch	12.7 g	Riboflavin (Vit. B <sub>2</sub> )	0.1 mg (7%)
- Sugars	4.2 g	Niacin (Vit. B <sub>3</sub> )	0.61 mg (4%)
- Dietary fibre	3.0 g	Pantothenic acid (B <sub>5</sub> )	0.8 mg (16%)
		Vitamin B <sub>6</sub>	0.2 mg (15%)
		Folate (Vit. B <sub>9</sub> )	11 µg (3%)
Fat	0.1 g	Vitamin C	2.4 mg (4%)
Calcium	30.0 mg (3%)	Vitamin E	0.26 mg (2%)
Iron	0.6 mg (5%)	Potassium	337 mg (7%)
Magnesium	25.0 mg (7%)	Sodium	55 mg (2%)
Phosphorus	47.0 mg (7%)	Zinc	0.3 mg (3%)

Antosianin yang terdapat dalam ubi jalar ungu merupakan antioksidan alami yang dapat mencegah penyakit kanker, jantung, tekanan darah tinggi, katarak, dan bahkan dapat menghaluskan kulit. Sebagai antioksidan, antosianin bekerja dengan mengurangi kerusakan oksidatif DNA, meningkatkan cadangan glutation, dan meningkatkan ekspresi protein *glutathione S-transferase* P1 (hGSTP1) pada leukosit (Corredor, 2007). Berdasarkan ADI (*Acceptable Daily Intake*), konsumsi maksimum antosianin yang diperbolehkan per hari sebesar 0,25 mg/kg berat badan kita.

Kandungan antosianin pada ubi jalar ungu berkisar antara 14,68 – 210 mg/100 gram bahan. Besar kandungan antosianin dalam ubi jalar ungu tergantung pada intensitas warna pada umbi tersebut. Semakin ungu warna umbinya, maka kandungan antosianinnya semakin tinggi. Pada ubi jalar ungu kultivar Gunung Kawi, besar kandungan antosianinnya adalah 110 – 220 mg/ 100 gram. Karenanya, ubi jalar ungu kultivar Gunung Kawi memiliki kandungan antosianin yang termasuk tinggi. (<http://www.litbang.deptan.go.id/berita/one/719/>. Diakses tanggal 7 Desember 2014)

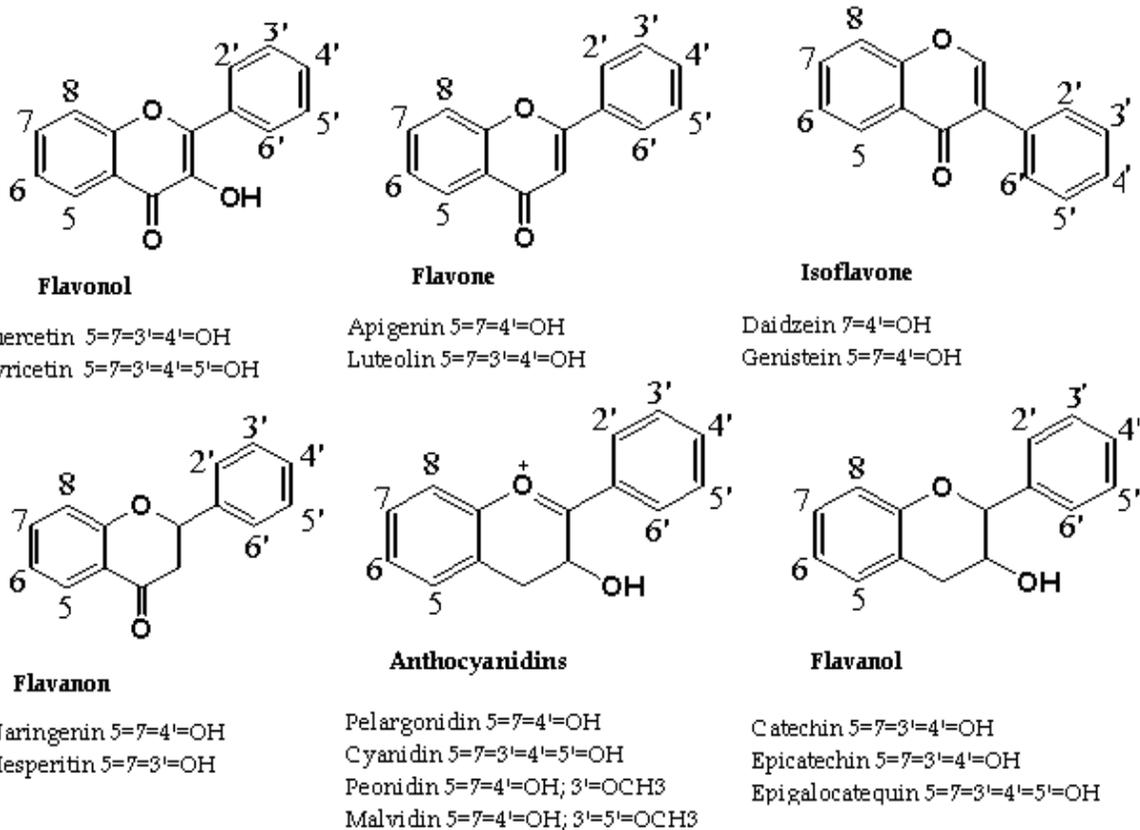
**Tabel 2.2 Perbandingan kadar antosianin pada berbagai kultivar ubi jalar varietas ungu ( Balitkabi, 2012)**

Nama kultivar ubi jalar	Kadar antosianin
Kloning MSU 01022-12	33,89/100g
Gunung Kawi	110-220 mg/100g
Ayamurasaki/ Yamagawamurasaki (Ubi jalar Jepang)	300 mg/ 100g
Kloning RIS 03063-05	510,80mg/100g
Kloning MSU 03028-10	560-590,8mg/100g

## 2.2. Antosianin

Antosianin adalah salah satu pewarna yang paling sering dijumpai dalam tumbuh – tumbuhan. Antosianin merupakan aglikon antosianidin yang masuk dalam kelompok flavonoid yang paling tersebar luas. Secara kimia, antosianin berasal dari sianidin, suatu struktur aromatik tunggal, yang terbentuk dengan penambahan atau

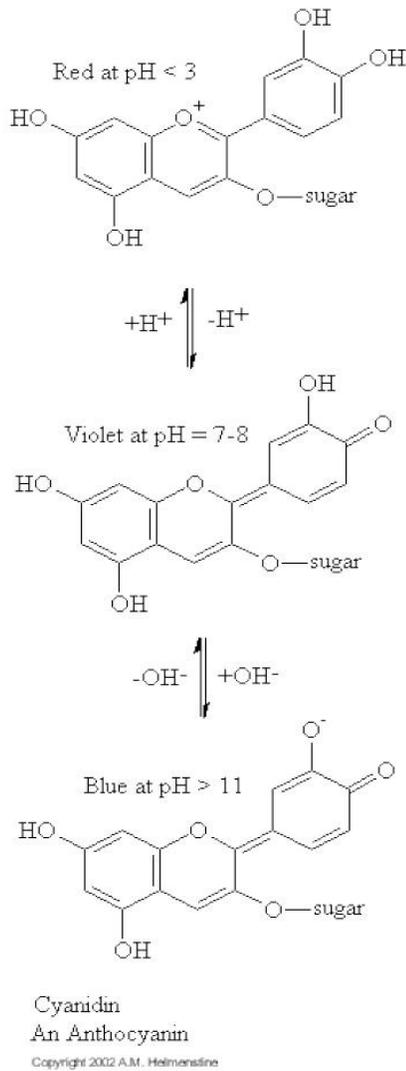
pengurangan gugus hidroksil atau dengan metilasi. Antosianin harus diekstraksi dari tumbuhan dengan pelarut yang mengandung asam asetat atau asam hidroklorida, seperti methanol yang mengandung HCl pekat 1%, karena pada larutan netral atau basa, antosianin menjadi tidak stabil. Larutan antosianin juga harus disimpan di tempat gelap dan sebaiknya didinginkan. Apabila antosianin dihidrolisis dengan asam, antosianidin akan terbentuk sebagai aglikon antosianin. Terdapat enam jenis antosianidin secara umum, yaitu sianidin, pelargonidin, peonidin, malvidin, petunidin, dan delphinidin.



Gambar 2.2 Macam – macam golongan Flavonoid

Nama antosianin berasal dari bahasa Yunani, yaitu antho- yang berarti bunga dan kyanos-, yang berarti biru. Antosianin adalah pembentuk warna atau pigmen pada tumbuh – tumbuhan. Warna atau pigmen yang terdapat pada antosianin ini juga dipengaruhi oleh pH dari lingkungan. Senyawa paling umum yang dikenal adalah antosianidin, yang terdapat dalam sekitar 80% dari pigmen daun tumbuhan, 69% dari buah – buahan, dan 50% dari bunga ( Edward dan George, 1983 ).

**Struktur Kimia Antosianin**



**Gambar 2.3 Struktur Kimia Antosianin** (Helmentine, 2002)

### 2.2.1. Stabilitas Antosianin

Secara umum, antosianin memiliki stabilitas yang rendah. Pemanasan yang tinggi akan menyebabkan perubahan dan kerusakan pada kestabilan dan ketahanan pigmen atau zat warna antosianin. Disamping itu, pH dari lingkungan juga dapat mempengaruhi warna dan stabilitas antosianin. Pada kondisi asam, antosianin akan memiliki warna merah, sedangkan pada kondisi basa, antosianin akan memiliki warna biru. Pada kondisi asam, antosianin lebih stabil dibandingkan pada kondisi basa maupun netral. Asam askorbat dan oksigen juga dapat mempengaruhi kestabilan antosianin. Meskipun asam askorbat dapat melindungi antosianin, namun asam askorbat dapat menghalangi terjadinya oksidasi pada saat antosianin menyerap oksigen. Asam askorbat juga dapat menyebabkan perubahan warna pada antosianin, terutama pada beberapa kasus, dimana enzim menyerang asam askorbat yang akan menghasilkan hidrogen peroksida yang berfungsi mengoksidasi ( Walford, 1989)

Pada berbagai jenis tumbuh – tumbuhan, warna pigmen antosianin dapat bervariasi, antara merah, biru, dan violet. Bentuk glikosida terdapat dalam tumbuhan, yaitu membentuk ester dengan monosakarida (glukosa, galaktosa, ramnosa, dan terkadang pentosa). Antosianin dapat terurai menjadi antosianidin dan gula pada saat pemanasan dalam asam mineral pekat.

### 2.2.2. Mekanisme antioksidan antosianin

Sebagai salah satu senyawa polifenol, antosianin memiliki efek antioksidan yang mampu menghambat reaksi oksidasi. Secara umum, efek antioksidan

antosianin tersebut dapat terjadi melalui 2 mekanisme, yaitu *radical scavenging* dan *chain-breaking antioxidants*. Mekanisme *radical scavenging* terjadi melalui penyumbangan 1 elektron pada elektron yang tidak berpasangan pada radikal bebas sehingga dapat menurunkan jumlah radikal bebas (Pokorny *et al.*, 2001 ; Jung *et al.*, 2006). Hal yang sama juga diungkapkan oleh Suda *et al* (2003), bahwa antosianin adalah salah satu senyawa pada daun *Ipomoea batatas* yang bermanfaat bagi kesehatan manusia karena dapat berfungsi sebagai *radical scavenging*, anti hipertensi, serta pencegah gangguan fungsi hepar. Antosianin yang terdapat pada ubi jalar ungu diketahui memiliki aktivitas *radical scavenging* DPPH (1,1 –diphenyl-2-picrylhydrazyl) yang lebih kuat dibandingkan antosianin yang berasal dari kubis merah, anggur, elderberry, atau jagung ungu. Delapan komponen utama antosianin yang terdapat pada ubi jalar ungu juga memperlihatkan aktivitas sebagai antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan asam askorbat (Kazuko *et al.*, 2010).

Secara *in vitro*, flavonoid merupakan inhibitor yang kuat terhadap peroksidasi lipid (khususnya LDL dan liposom), sebagai penangkap spesies oksigen atau nitrogen yang reaktif, dan juga mampu menghambat aktivitas enzim lipooksigenase dan siklooksigenase (Halliwell dan Gutteridge, 2000 dalam Rahman dan Riyanto, 2005). Adanya suplementasi antioksidan pada aktivitas fisik maksimal mampu mencegah terjadinya kerusakan pada sel sehingga kadar ALT dalam darah tidak akan meningkat karena ALT tetap berada dalam sel yang utuh (Hasan, 2008).

Selain sebagai *scavenger*, senyawa flavonoid dengan kandungan antosianin dalam daun *Ipomoea batatas* diduga berfungsi sebagai antioksidan dengan cara

menghambat langkah propagasi, yaitu memutus rantai autoksidasi atau disebut juga *Chain-breaking antioxidants*. *Chain-breaking antioxidants* bisa bereaksi dengan radikal peroksil dan alkoksil, sehingga dapat menghambat pembentukan, isomerisasi dan dekomposisi hidroperoksida. Adanya penghambatan dalam pembentukan radikal dengan mekanisme *Chain-breaking antioxidants* tersebut dapat menghambat terjadinya peroksidasi lipid sehingga mampu mencegah keluarnya (*release*) AST-ALT dalam darah dan melindungi sel hepar dari nekrosis (Pokorny *et al.*, 2001).

### 2.3. Hepar

Hepar merupakan organ parenkim yang berukuran paling besar dan memegang peranan penting dalam proses metabolisme tubuh. Disamping itu, hepar memiliki berbagai macam fungsi, yaitu sebagai pembentuk protein plasma seperti albumin, penyimpan dan penyaring darah, penghasil cairan empedu, tempat penyimpanan vitamin A dan besi, dan berfungsi mendetoksikasi berbagai obat dan zat toksik menjadi inaktif atau larut air agar dapat diekskresikan (Guyton, 1997).

Unit fungsional hepar terkecil adalah asinus hepar yang terdiri atas sel-sel parenkim sekitar arteriol, venul dan duktus biliaris terminal serta terletak di antara dua vena sentralis (Fawcett, 2002). Konsep asiner ini dapat menjelaskan gangguan patofisiologis penyakit hepar (Underwood, 1999). Tiga zona dalam asinus hepar adalah:

- Zona-1, berada di daerah elipsoid yang mengelilingi arteriol hepatica dan venul porta terminal. Pada zona ini, banyak terdapat enzim metabolisme oksidatif dan glukoneogenesis.
- Zona-2, berada di tengah, antara zona 1 dan zona 3. Dikenal sebagai zona campuran.
- Zona-3, berada di dekat vena sentral. Pada zona ini, terdapat banyak terdapat enzim glikolisis, metabolisme obat dan lipid.

Sel – sel pada berbagai zona tersebut juga memiliki aktivitas metabolik yang berbeda - beda. Secara intrinsik, sel-sel hepatosit dalam ketiga zona memiliki potensi yang sama untuk mengubah struktur dan fungsinya sebagai respon atas perubahan lingkungan-mikronya. Susunan zona ini bertanggung jawab dalam kerusakan selektif hepatosit akibat berbagai agen toksik atau berbagai keadaan penyakit. Pada keadaan toksik, penimbunan lipid dimulai dari sel-sel hepatosit zona-3 (Fawcett, 2002). Zona-3 juga merupakan daerah yang paling mudah terkena cedera akibat insufisiensi vaskuler sehingga terjadi nekrosis sel hepar (Underwood, 1999). Jumlah nekrosis pada zona III lebih tinggi bila dibandingkan dengan zona I dan zona II. Kondisi ini terjadi pada *shock hepar* dimana terjadi penurunan aliran darah ke hepar dan adanya hypoxia hepatoseluler, yang mengakibatkan dipecahnya glikogen, terbentuknya *hypoxic vacuoles* pada hepatosit dan *membrane blebbing*. Selain itu, juga terjadi nekrosis koagulasi pada acinar zona III (Kuntz dan Kuntz, 2008).

### 2.3.1. Struktur Histologis Hepar

Hepar terletak pada kuadran kanan atas dari rongga abdomen, dengan permukaan atasnya membentuk kubah sesuai diafragma (Bloom dan Fawcett, 2000). Pada keadaan yang normal, hepar memiliki konsistensi kenyal, berwarna merah tua atau merah coklat, yang disebabkan oleh peredaran darah yang banyak di hepar (Leeson *et al.*, 1996).

#### a. Lobulus hepar

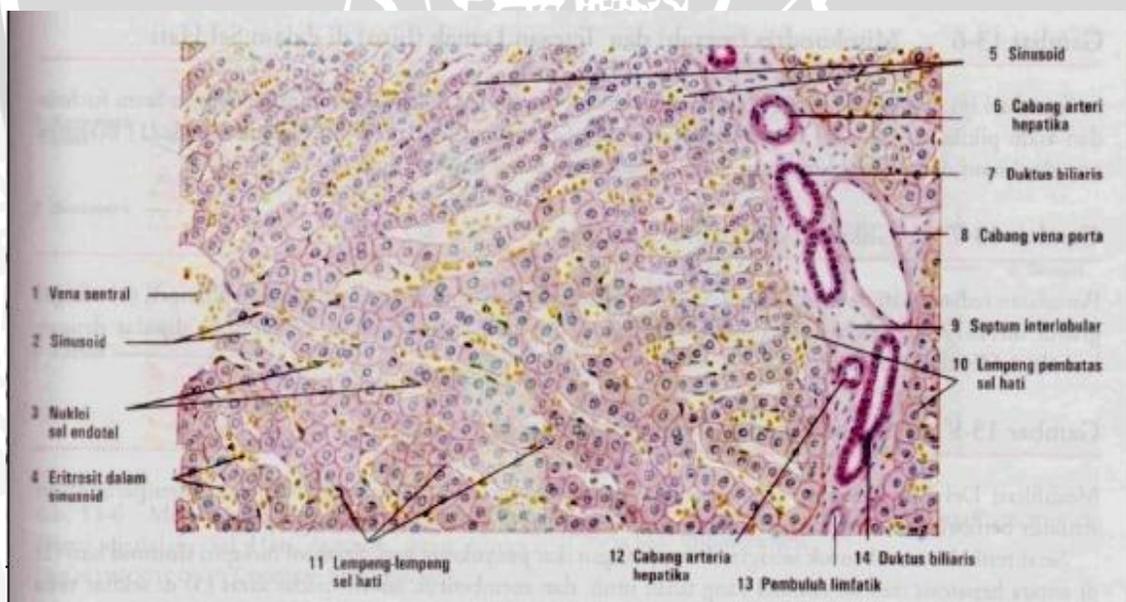
Hepar memiliki unit mikroskopis dan fungsional organ yang disebut lobulus hepar. Setiap lobulus hepar berbentuk heksagonal, yang terdiri dari lempeng – lempeng sel hepar yang berbentuk kubus dan tersusun radial mengelilingi vena sentralis (Price dan Wilson, 1997). Terdapat tiga jenis pembagian lobules hepar yang dikenal sekarang, yaitu *classical lobule*, *portal lobule*, dan *acinus*.

Model yang terbaru digunakan adalah *acinus*, dimana model pembagian lobulus ini didasarkan pada aktivitas metabolik dan aliran darah pada hepar. Konsep *acinus* atau asiner ini membagi lobules hepar kedalam 3 zona (Leeson *et al.*, 1996) :

- Zona 1 (*periportal zone*) : Zona aktif, yang terdiri dari sel – sel yang paling dekat dengan pembuluh darah, yaitu vena porta dan arteri hepatica. Zona ini merupakan zona yang pertama kali akan terpengaruh oleh perubahan darah yang masuk.
- Zona 2 (*transitional zone*) : Zona intermedia, yang terdiri atas sel – sel yang akan memberikan respon kedua terhadap darah yang masuk.
- Zona 3 (*centrilobular zone*) : Zona pasif, dimana sel – selnya memiliki aktivitas sel yang rendah dan akan menjadi aktif ketika ada peningkatan kebutuhan.

b. Parenkim (sel-sel) hepar

Sel – sel hepar (hepatosit) terdiri dari lembaran – lembaran atau lempengan – lempengan yang bercabang – cabang dan beranastomose membentuk labirin, dimana diantara labirin – labirin ini terdapat ruang sinusoid. Pada ruang sinusoid terdapat selapis sel endotel yang melapisi dinding sinusoid, yang menghubungkan langsung plasma darah dan sel – sel hepar, sehingga pertukaran metabolit antara darah dengan parenkim hepar dapat terjadi (Fawcett, 2002 ; Underwood, 1999). Hepatosit memiliki bentuk poligonal dengan enam sisi atau lebih, dengan ukuran antara 20 – 35  $\mu\text{m}$  dan memiliki membrane sel yang jelas. Masing – masing hepatosit memiliki inti yang berbentuk bulat atau lonjong dengan permukaan yang teratur dan besar yang bervariasi antar sel. Inti hepatosit memiliki bentuk vasikuler dengan granula kromatin yang terlihat jelas dan tersebar, dengan satu atau lebih anak inti (Leeson *et al.*, 1996).



**Gambar 2.4 Sediaan Seksional Hepar (potongan melintang dengan pengecatan Hematoksilin Eosin perbesaran kuat) (Eroschenko, 2003).**

c. Sinusoid hepar

Celah yang berada diantara hepatosit disebut sinusoid hepar. Sinusoid memiliki bentuk pembuluh tidak teratur yang melebar, yang terdiri dari sel – sel endotel tertingkap yang membentuk lapisan tidak utuh. Diantara sel endotel dan sel hepar, terdapat celah subendotel yang dinamakan ruang *disse*. Pada ruang *disse* ini terdapat mikrovili yang berasal dari sel – sel hepar. Sel itu, atau yang dikenal dengan sel penimbun lemak atau sel stelata terdapat didalam ruang *disse* ini. Sel itu ini berfungsi untuk menyimpan vitamin A yang berasal dari luar (Fawcett, 2002). Selain berfungsi sebagai penyimpan vitamin A, sel itu juga memiliki fungsi dalam pembentukan fibrosis hepar melalui sintesa kolagen (Underwood, 1999).

Sel Kupffer yang berfungsi sebagai sel – sel fagositosis retikuloendotelial juga berada di dalam sinusoid (Junquire dan Carneiro, 1995). Sel Kupffer yang memiliki fungsi sebagai sel makrofag fagositik memiliki peran dalam memfagositosis eritrosit tua dan membersihkan darah dari basilus kolon (Guyton, 1997 ; Fawcett, 2002). Disamping itu, Sel Kupffer juga berfungsi untuk memproduksi sel – sel imun, fagositosis, dan pembentukan darah (Jones, 1993). Sel Kupffer memiliki sifat “*endogenous peroxidase activity*” dan mampu beregenerasi atau berproliferasi dengan sendirinya.



**Gambar 2.5 Hepar: Sel Kupffer (sediaan tinta india). Pulasan: HE. Pembesaran kuat (Eroschenko, 2003).**

d. Kanalikuli biliferus

Kanalikuli biliferus adalah celah tubuler yang hanya dibatasi oleh membran plasma hepatosit. Kanalikuli biliferus memiliki sedikit mikrovili pada bagian dalamnya. Kanalikuli biliferus membentuk anastomosis yang kompak di sepanjang lempang-lempeng lobulus hepar dan berakhir dalam daerah porta. Oleh karena itu, empedu mengalir berlawanan arah dengan aliran darah, yaitu dari tengah ke tepi lobulus. Beberapa kanalikuli biliferus membentuk duktulus biliferus yang bermuara dalam duktus biliferus dalam segitiga porta. Duktus biliferus bersatu dan membentuk duktus hepatikus (Junquire dan Carneiro, 1995).

f. Daya regenerasi hepar

Hepar memiliki kemampuan untuk regenerasi yang sangat hebat. Ketika terjadi trauma atau mendapat paparan zat toksik yang sangat tinggi, maka hepar akan

berupaya untuk mengadakan regenerasi (Leeson *et al.*, 1998). Hepatosit akan mulai membelah apabila terjadi terpapar bahan – bahan toksik atau pembedahan yang mengakibatkan kehilangan jaringan hepar. Pembelahan sel – sel hepar ini akan terus berlangsung hingga terjadi perbaikan massa jaringan seperti semula (Junquire dan Carneiro, 1995).

## **2.4. Kerusakan Hepar Akibat Obat**

### **2.4.1. Mekanisme Kerusakan Hepar Akibat Obat**

Kerusakan hepar yang disebabkan oleh bahan - bahan toksik dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis zat kimia yang terlibat, dosis yang diberikan, dan lamanya paparan zat tersebut (Darmansjah, 2007 ; Moslen, 2001). Kerusakan hepar dapat terjadi segera atau setelah beberapa minggu sampai beberapa bulan. Kerusakan dapat berbentuk nekrosis hepatosit, kolestasis, atau timbulnya disfungsi hepar secara perlahan-lahan (Crawford, 2005).

Obat-obatan yang mengakibatkan kerusakan pada hepar secara umum diklasifikasikan sebagai hepatotoksik. Hepatotoksik yang terjadi ada yang dapat diduga dan yang tidak dapat diduga. Hal ini tergantung dari mekanisme kerusakan yang terjadi yang dapat menyebabkan kerusakan hepar (Crawford, 2005 ; Robins, 1995). Kerusakan hepar yang disebabkan oleh obat – obatan dapat mengakibatkan reaksi hepar yang berulang – ulang. Ciri khasnya adalah setiap individu mengalami kerusakan hepar ketika diberikan dalam dosis tertentu, berat kerusakan yang terjadi tergantung pada dosis yang diberikan, kerusakan yang terjadi dapat dibuktikan pada

hewan coba, terdapat lesi kerusakan hepatic yang terlihat jelas, memiliki interval waktu yang relatif singkat antara pencernaan obat dan reaksi perlawanan. Pada sebagian besar kasus, reaksi toksisitas terjadi karena konversi obat oleh hepar menjadi metabolit senyawa kimia yang reaktif dan kovalen, yang mengikat protein nukleofilik pada sel – sel hepar hingga pada akhirnya mengakibatkan kematian sel atau nekrosis hepatosit (Robins, 1995).

Disamping itu, pada reaksi oksidasi sitokrom P450 juga dihasilkan metabolit dengan rantai bebas yang dapat terikat kovalen ke protein dan ke asam lemak tak jenuh membrane sel, sehingga mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid dan kerusakan membran dan akhirnya terjadi kematian hepatosit (Sherlock, 1990). Kerusakan hepar oleh obat yang tidak dapat diduga disebut juga idiosinkrasi. Reaksi yang tidak dapat diduga bergantung pada idiosinkrasi penjamu, terutama kecenderungan penjamu menghasilkan respon imun terhadap rangsangan antigen, dan kecepatan penjamu memetabolisme bahan penyebab. Cedera pada hepar mungkin segera timbul atau memerlukan waktu beberapa minggu hingga bulan, dan dapat berupa nekrosis hepatosit yang nyata, kolestasis, atau disfungsi hati yang muncul perlahan. Yang terpenting, hepatitis kronis akibat obat secara klinis dan histologis tidak dapat dibedakan dari hepatitis virus kronis atau hepatitis autoimun, sehingga penanda serologis infeksi virus sangat penting untuk membedakannya. Diagnosis penyakit hati akibat obat dapat ditegakkan berdasarkan keterkaitan temporal kerusakan hati dan pemberian obat serta, diharapkan, pemulihan setelah obat dihentikan, dikombinasi dengan penyingkiran penyebab lain yang mungkin.

Pajanan ke suatu toksin atau obat harus selalu dimasukkan dalam diagnosis banding setiap bentuk penyakit hati (Robbins, 2012).

#### 2.4.2. Pola Morfologi dan Mikroskopis Kerusakan Hepar

Perubahan struktur hepar yang terjadi pada kerusakan hepar dapat berupa:

1. Inflamasi (hepatitis), yaitu jejas yang terjadi pada hepar akibat masuknya sel radang akut atau kronik. Reaksi granuloma dapat dicetuskan oleh benda asing, organisme, atau obat-obatan (akibat langsung toksin) (Crawford, 2005).
2. Degenerasi dan penimbunan intraseluler.

Cedera karena toksik dapat menyebabkan pembengkakan dan edema hepatosit. Degenerasi paling ringan yang dapat terjadi adalah degenerasi parenkimatososa, dimana pada sitoplasma sel hati terdapat pembengkakan dan warnanya menjadi keruh. Degenerasi ini bersifat reversible, karena hanya terjadi pada retikulum endoplasma dan mitokondria akibat gangguan oksidasi. Sel yang mengalami degenerasi parenkimatososa ini tidak dapat mengeluarkan air akibat oksidasi sel yang terganggu sehingga air tertimbun di dalam sel dan sel mengalami pembengkakan. Degenerasi parenkimatososa ini memiliki nama lain degenerasi keruh, degenerasi albuminosa, dan *cloudly swelling*.

Pada degenerasi hidropik, derajat degenerasi yang lebih berat, tampak sel-sel yang sitoplasmanya pucat, bengkak dan timbul vakuola-vakuola di dalam sitoplasma, karena penimbunan cairan. Degenerasi hidropik ini dapat terjadi paling sering akibat adanya gangguan metabolisme, seperti keracunan bahan kimia atau hipoksia. Degenerasi ini sifatnya masih reversible, namun ada peluang

untuk menjadi ireversibel apabila penyebab cederanya tidak diobati. Degenerasi hidropik ini juga dikenal dengan nama lain *balooming degeneration*. Hepatotoksik dan obat juga dapat menyebabkan penimbunan tetesan lipid (steatosis). Hepar secara mikroskopis terlihat gambaran vakuol lemak kecil dalam sitoplasma di sekitar inti (mikrovesikular steatosis), yang dapat berlanjut membentuk vakuol besar yang mendesak inti ke tepi sel (makrovesikular steatosis) (Crawford, 2005).

Dalam hepar, penimbunan lemak ringan dapat tidak berpengaruh pada penampakan makro. Bila penimbunan progresif, hepar membesar dan bertambah kuning, pada keadaan ekstrim, hepar dapat seberat tiga sampai enam kg dan berubah menjadi hepar yang kuning, lunak, dan berminyak (Robins, 1995).

### 3. Nekrosis

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Hepar adalah salah satu organ tubuh yang paling sering menerima jejas, oleh sebab itu hepar memiliki kapasitas cadangan yang sangat besar. Namun, kapasitas cadangan hepar yang sangat besar itu dapat habis apabila seluruh parenkim hepar terkena jejas yang mengakibatkan kerusakan pada hepar. Pada nekrosis, tersisa hepatosit yang mengalami mumifikasi dan kurang terwarnai, umumnya akibat iskemia (nekrosis koagulasi). Kematian sel yang bersifat toksik atau diperantarai oleh sistem imun terjadi melalui apoptosis, yang hepatositnya menjadi ciut, piknotik, dan sangat eosinofilik. Pada iskemia dan sejumlah reaksi obat dan toksin, nekrosis hepatosit tersebar disekitar vena sentral (nekrosis sentrilobularis). Nekrosis midzona dan periporta yang murni jarang terjadi. Pada

sebagian besar penyebab lain cedera hati, ditemukan campuran peradangan dan kematian hepatosit dengan derajat bervariasi (Robbins dan Kumar, 2012).

Secara mikroskopis, jaringan yang mengalami kematian atau nekrosis seluruhnya berwarna kemerahan dan kebanyakan akan menjadi pucat karena tidak mengambil zat warna hematoksilin. Pada nekrosis, perubahan terutama tampak pada inti sel, perubahan pada inti yang terjadi diantaranya adalah (Saleh, 1979):

- a. Hilangnya gambaran kromatin
- b. Inti menjadi keriput, tidak vasikuler lagi
- c. Inti tampak lebih padat, warnanya gelap hitam (piknosis)
- d. Inti terbagi-bagi atas fragmen-fragmen, robek (karioreksis)
- e. Inti tidak lagi mengambil zat warna, karena itu pucat dan tidak nyata (kariolisis).

Umumnya perubahan-perubahan lisis yang terjadi pada sel nekrotik dapat terjadi pada semua bagian sel, tetapi perubahan pada inti sel adalah petunjuk paling jelas pada kematian sel (Price dan Wilson, 1997).

Lesi dapat bersifat:

- a. Nekrosis fokal, adalah kematian sebuah sel atau kelompok kecil sel dalam satu lobus.
- b. Nekrosis zonal, adalah kerusakan sel hepar pada satu lobus. Nekrosis zonal terbagi menjadi nekrosis sentral, midzonal, dan perifer.
- c. Nekrosis masif, yaitu nekrosis yang terjadi pada daerah yang luas.

d. Nekrosis pembentukan jembatan (*bridging necrosis*), yaitu dengan jejas inflamasi yang lebih berat, nekrosis hepatosit dapat menjangkau lobus yang berdekatan dengan cara porta ke porta, porta ke central, atau central ke central (Crawford, 2005).

#### 4. Fibrosis

Fibrosis terjadi sebagai respon terhadap radang atau akibat langsung toksin. Sirosis terjadi sebagai akibat fibrosis yang berkepanjangan (Crawford, 2005). Pada sirosis, morfologi hepar tampak makronoduler, mikronoduler, atau campuran. Bila berlangsung progresif, hepar menjadi berwarna coklat, tidak berlemak, mengecil, terkadang berat hepar kurang dari 1 kg (Crawford, 2005 ; Robins, 1995).

## 2.5 HEWAN COBA

### 2.5.1 Penggunaan tikus (*Rattus Norvegicus*) di laboratorium



Gambar 2.6 Tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu pilihan hewan pengerat yang sering digunakan dalam penelitian sebagai hewan percobaan, karena tikus dapat mewakili kelas mamalia, dimana hewan ini memiliki organ yang lengkap, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimia, sistem reproduksi, sistem pernapasan, peredaran darah, dan ekskresi yang mirip dengan manusia (Isroi, 2010). Selain itu, tikus putih adalah hewan yang mudah untuk dipelihara dan memiliki sifat – sifat yang secara spesifik telah diteliti. Pada hepar tikus, terdapat struktur – struktur penting yang memiliki gambaran umum menyerupai hepar manusia, seperti vena sentralis dan sistem porta. Tikus putih terdiri dari beberapa galur atau berbagai varietas yang memiliki keunikan tertentu. Pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar, kekhususan yang dimiliki adalah tikus putih jenis ini memiliki kepala besar dan ekor yang lebih pendek (Malole dan Pramono, 1989).

Klasifikasi tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Famili : Muridae

Genus : Rattus

Species : *Rattus norvegicus*

Pada umumnya, ukuran tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar lebih besar dari family tikus putih pada umumnya. Pada tikus putih strain Wistar ini,

panjangnya dapat mencapai 40 cm bila diukur dari hidung sampai ujung ekor dengan berat badan 140 – 500 gram. Jenis kelamin dapat mempengaruhi ukuran dari tikus putih. Tikus betina biasanya memiliki ukuran tubuh yang lebih kecil daripada tikus jantan dan mulai dapat bereproduksi seksual pada umur 4 bulan serta memiliki masa hidup selama 4 tahun (Kusumawati, 2004).

Pemeliharaan tikus putih sebagai tikus laboratorium dikatakan cukup mudah. Tidak seperti mencit jantan, tikus putih jantan jarang berkelahi di dalam kandang. Tikus putih dapat tinggal sendirian di dalam kandang, asal tikus dapat melihat dan mendengar tikus lain. Tikus – tikus ini termasuk hewan yang tenang dan mudah ditangani di laboratorium apabila dipegang dengan cara yang benar. Tikus putih dapat berkembang biak sebaik mencit. Namun, biaya pemeliharaan dan makanan tikus putih lebih mahal dari mencit. Untuk beberapa jenis penelitian, karena ukuran tubuhnya yang lebih besar daripada mencit, maka penggunaan tikus putih ini lebih menguntungkan (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Perbedaan tikus laboratorium bila dibandingkan dengan tikus liar adalah tikus laboratorium lebih cepat dewasa, tidak mengalami perkawinan musiman, serta lebih mudah berkembangbiak. Tikus laboratorium ini jarang hidup lebih dari 3 tahun, sedangkan tikus liar dapat hidup lebih lama, sekitar 4 – 5 tahun (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

Berat badan tikus laboratorium dapat mencapai 35 – 40 gram pada usia empat minggu, dan berat badan tikus saat mencapai usia dewasa adalah sekitar 200 – 250 gram. Namun, variasi berat badan ini bergantung pada galur dari masing – masing tikus putih. Pada usia lanjut, tikus dengan jenis kelamin jantan beratnya dapat

mencapai 500 gram, namun untuk tikus betina kurang dari 350 gram (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Terdapat beberapa keunikan dari tikus yang membedakannya dengan hewan percobaan lain, yaitu tikus tidak memiliki kantung empedu dan tidak dapat muntah, karena struktur anatominya yang tidak lazim di esophagus bermuara ke dalam lambung (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

