

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fibrosis Hati

Fibrosis hati merupakan jenis penyakit hati yang bersifat kronis. Pada fibrosis hati terbentuknya jaringan ikat yang terjadi sebagai respon terhadap cedera hati, diawali oleh cedera hati kronis ditandai oleh aktivasi *Hepatic Stellate Cells* (HSC) dan produksi berlebih komponen Matriks Ekstraseluler (MES). Penumpukan protein matriks ekstraseluler yang berlebihan akan menyebabkan gangguan arsitektur hati, terbentuk jaringan ikat yang diikuti regenerasi sel hepatosit. Bila fibrosis berjalan secara progresif, dapat menyebabkan sirosis hati (Amirudin, 2007).

Fibrosis hati berawal dari usaha hati untuk menyembuhkan luka atau cedera. Terdapat sel HSC (hepatic Stellate cells) pada hepar. HSC terdapat pada space of disse dan tempat penyimpanan vitamin A, namun pada saat terjadi cedera pada hati, HSC akan terfokus pada tempat terjadinya luka dan mensekresi sejumlah ECM (extracellular matrix) atau jaringan parut. Penderita fibrosis hati tidak dapat dideteksi sejak dini, karena pada saat hati menghasilkan ECM, hati masih dapat bekerja, namun produksi ECM akan meningkat karena pada hepar yang rusak produksi ECM akan meningkat dan akan menyebabkan sirosis (pembentukan jaringan parut menetap yang luas pada hati) (Amirudin, 2007).

2.2 Hewan Model Mencit (*Mus musculus*)

Hewan model merupakan hewan yang khusus dikembangkan untuk keperluan penelitian biologik. Hewan model dipergunakan sebagai model dalam penelitian yang berkaitan dengan pengaruh obat atau bahan kimia pada manusia. Mencit yang dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu famili dengan mencit liar. Penelitian terdahulu oleh Lammert *et al.* (2002) mengatakan bahwa mencit strain BALB/c merupakan mencit dengan kepekaan fibrosis hati yang tinggi apabila dibandingkan dengan mencit strain FVB/N dan C57BL/6.

Penelitian terdahulu yang menggunakan mencit sebagai hewan model fibrosis hati telah dilakukan oleh Fujii *et al.* (2010). Mencit diinduksi menggunakan CCl₄, kemudian tingkat keparahan fibrosis hati diamati berdasarkan perubahan histopatologi, ekspresi CD133 dan *epidermal growth factor*. Pada penelitian tersebut sampel yang digunakan berasal dari jaringan hati mencit. Mencit memiliki taksonomi sebagai berikut (Arrington, 2002):

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>



Gambar 2.1 Mencit *Mus musculus* (Muliani, 2011).

2.3 Anatomi dan Fungsi Hati

Hati merupakan kelenjar terbesar dengan berat kurang lebih 1-1,5 kg pada manusia (Junqueira dan Carneiro, 2005). Hati terletak di bawah diafragma dan hampir seluruhnya terlindungi oleh tulang rusuk. Hati terdiri dari empat lobi yaitu *lobus hepatis dexter*, *lobus hepatis sinister*, *lobus quadretes*, dan *lobus caudatus* (Budianto, 2003).

Hati tersusun oleh unit-unit struktural dan fungsional berbentuk heksagonal yang disebut lobulus hati (Budianto, 2003). Di pusat setiap lobules, terdapat sebuah vena sentral yang dikelilingi sel hati (hepatosit) dan sinusoid yang tersusun secara radial (Eroschenko, 2003).

Hepatosit meliputi \pm 60% sel hati (Aru, 2007), berbentuk *polyhedral*, sitoplasma bersifat eosinofilik (Junqueira and Carneiro, 2005). Inti selnya besar, *spheris*, terletak sentral, dengan anak inti yang jelas, dan banyak diantaranya yang berinti ganda (Steven and Lowe, 2005).

Sinusoid merupakan saluran darah yang berliku-liku dan melebar dengan diameter yang tidak teratur (Eroschenko, 2003). Sinusoid merupakan cabang dari

vena porta dan arteri hepatica (Aru, 2007). Sinusoid terletak diantara hepatosit-hepatosit dan dilapisi oleh sel endotel bertingkat tidak utuh, yang dipisahkan dari hepatosit oleh ruangan perisinusoidal (Budianto, 2003).

Menurut Steven and Lowe (2005), hati menerima darah dari 2 sumber, yaitu :

1. Arteri hepatica, merupakan cabang *celiac* dari aorta yang memberikan darah kaya oksigen pada hati.
2. Vena porta hepatica, merupakan darah yang berasal dari saluran cerna dan limpa.

Hepatosit mensekresikan empedu ke dalam saluran-saluran halus (kanalikuli biliaris) yang terletak di antara hepatosit. Kanalikuli ini bergabung di tepi setiap lobulus di daerah porta sebagai *ductus biliverus*. *Ductus biliverus* kemudian menjadi *ductus hepaticus* yang lebih besar yang kemudian membawa empedu keluar dari hati (Eroschenko, 2003).

Beberapa fungsi hati diantaranya adalah menetralkan sampah metabolik, obat, dan racun. Selain itu, hati juga berfungsi mensintesis dan mensekresi garam empedu, mensintesis protein plasma, lipoprotein, dan glikogen, berperan dalam penyimpanan glikogen, beberapa vitamin dan lemak (Young and Heatt, 2000).

2.4 Kerusakan Hati Akibat Karbon Teraklorida (CCl₄)

2.4.1 Karbon tetraklorida (CCl₄) dan Toksisitasnya

Karbon tetraklorida termasuk golongan hidrokarbon alifatik terhalogenasi. Karbon tetraklorida bersifat toksik terhadap hati, ginjal, dan jantung sekaligus.

Mengonsumsi CCl_4 sebanyak 5 ml menyebabkan kerusakan hati dan ginjal setelah 1-3 hari (Olson, 2004). Tanda-tanda dan gejala dari kerusakan hati nampak setelah beberapa jam sampai 2-3 hari setelah konsumsi CCl_4 (Hardman and Limbird, 2001).

2.4.2 Mekanisme Kerusakan Hati oleh Karbon Tetraklorida (CCl_4)

Dampak racun tetraklorida (CCl_4) tidak oleh molekul CCl_4 tetapi oleh bentuk konversinya, yaitu radikal bebas karbon triklorida (CCl_3). Proses konversi CCl_4 menjadi CCl_3 dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 2.2 Proses konversi CCl_4 menjadi CCl_3 (Kumar *et al*, 2005)

Setelah masuk ke dalam hati karbon tetraklorida (CCl_4) diaktivasi oleh enzim sitokrom P_{450} , (enzim fase I metabolisme xenobiotik hati) menjadi radikal karbon triklorida (CCl_3) dan selanjutnya CCl_3 yang terbentuk dapat bereaksi dengan oksigen membentuk trikloro dioksida (CCl_3O_2) yang merupakan pencetus utama peroksidasi lemak (Murray *et al*, 2003).

Radikal bebas yang dihasilkan akan menyebabkan autooksidasi asam lemak polienoik yang terdapat dalam fosfolemak. Kemudian terjadi dekomposisi oksidatif lemak, dan terbentuk peroksida-peroksida organik setelah bereaksi dengan oksigen (peroksidasi lemak). Peroksidasi lemak ini akan memicu terjadinya peroksidasi lemak lebih lanjut (Murray, 2000).

Peroksidasi lemak menyebabkan kerusakan membran plasma yang dapat mengakibatkan influx massif ion kalsium. Peningkatan ion kalsium merupakan salah satu efek sitotoksoik dari karbon tetraklorida yang akan mengaktifkan

sejumlah enzim seperti *ATPase* (mengurangi ATP), *phospholipase* (merusak membran), *protease* (merusak membran dan protein sitoskeleton), dan *endonuclease* (memfragmentasi DNA dan kromatin). Selain itu, peningkatan ion kalsium intraseluler juga menyebabkan peningkatan permeabilitas mitokondria dan menginduksi terjadinya apoptosis dan kematian sel (Kumar *et al*, 2005).

2.5 Kadar SGPT pada Kelainan Hati

Pengujian fungsi hepar dapat dilakukan dengan menentukan kadar enzim yang terlibat di dalam proses metabolisme hepar. Penetapan aktivitas enzim dalam serum yang saat ini banyak dilakukan di laboratorium klinik sebagai test rutin untuk keperluan diagnosa kerusakan hepar, antara lain penentuan kadar enzim transaminase yaitu Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) (Masruroh, 2009).

Transaminase atau aminotransaminase merupakan suatu enzim intraseluler yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan asam amino. Kelompok enzim ini bekerja sebagai katalisator dalam proses pemindahan gugus amino, yang melibatkan asam alfa amino (asam aspartat, asam alanin) dan asam alfa keto (asam ketoglutarat) (Umniyah, 2007). Enzim ini akan mengkatalisa pembebasan gugus α -amino dari kebanyakan L-amino yang dikenal dengan transaminasi yaitu, gugus α -amino dipindahkan secara enzimatik ke atom karbon α pada α -ketoglutarat, sehingga dihasilkan asam α keto. Reaksi ini menyebabkan amino α ketoglutarat, membentuk L-glutamat. Tujuan dari transaminasi adalah mengumpulkan gugus amino dari berbagai asam amino dalam bentuk hanya satu asam amino, yakni L-glutamat (Umniyah, 2007).

Kerja SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase) / ALT (Alanine Aminotransferase) mengkatalisis pemindahan satu gugus amino antara lain alanin dan asam alfa-ketoglutarat. Terdapat banyak di hepatosit dan konsentrasinya relatif rendah di jaringan lain. Kadar normal dalam darah 5- 48 IU/liter (Amirudin, 2006). Enzim SGPT lebih sensitif dibandingkan SGOT (Sacher dan McPerson, 2002).

2.6 Kadar Bilirubin pada Kelainan Hati

Bilirubin adalah pigmen kuning yang berasal dari perombakan heme dari hemoglobin dalam proses pemecahan eritrosit oleh sel retikuloendotel. Di samping itu sekitar 20% bilirubin berasal dari perombakan zat-zat lain. Sel retikuloendotel membuat bilirubin tidak larut dalam air, bilirubin yang disekresikan dalam darah harus diikatkan albumin untuk diangkut dalam plasma menuju hati. Di dalam hati, hepatosit melepaskan ikatan dan mengkonjugasinya dengan asam glukoronat sehingga bersifat larut air, sehingga disebut bilirubin direk atau bilirubin terkonjugasi. Proses konjugasi melibatkan enzim glukoroniltransferase, selain dalam bentuk diglukoronida dapat juga dalam bentuk monoglukoronida atau ikatan dengan glukosa, xylosa dan sulfat. Bilirubin terkonjugasi dikeluarkan melalui proses energi ke dalam sistem bilier (Sedlak and Snyder, 2009).

Tubuh sebenarnya sudah memiliki mekanisme pertahanan sendiri untuk dapat meredam radikal bebas yaitu dengan adanya antioksidan enzimatik seperti Enzim Superoksida Dismutase (SOD), enzim katalase dan Gluthation Peroxidase (GPx) dan antioksidan non enzimatik seperti bilirubin. Bilirubin merupakan

substansi hasil pemecahan sel darah merah setelah 120 hari. Sel darah merah mengandung hemoglobin yang dipecah menjadi heme dan globin. Heme diubah menjadi bilirubin. Sifat bilirubin yang sukar larut dalam air ini menyebabkan diperlukannya molekul karier untuk transpor bilirubin dari tempatnya diproduksi di dalam sistem retikuloendotelial ke dalam hati untuk disekresi. Molekul karier yang dimaksud adalah albumin dan setiap molekul albumin mampu mengikat 1 molekul bilirubin. Bilirubin mempunyai peran penting sebagai antioksidan endogen dimana konsentrasinya dapat meningkat akibat konsumsi berlebihan dari radikal bebas. Ketika bilirubin bertindak sebagai antioksidan, dia sendiri teroksidasi menjadi biliverdin (Sedlak *et al*, 2004).

Kerusakan sel hati akan mempengaruhi kadar enzim-enzim hati, bilirubin, dan protein dalam serum. Dari penelitian-penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa pemberian CCl₄ antara lain akan meningkatkan kadar bilirubin total, enzim ALT, AST, dan ALP, sebaliknya kadar protein total dalam serum akan menurun 3,14-16. Dengan demikian, daya proteksi suatu senyawa terhadap CCl₄ dinilai dari kemampuannya dalam menghambat peroksidasi lipid, menekan aktivitas enzim ALT dan AST, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (Sedlak and Snyder, 2009).

Kadar bilirubin yang meningkat dapat disebabkan oleh produksi bilirubin yang meningkat (pada keadaan dimana pemecahan sel darah merah/eritrosit yang berlebihan), adanya gangguan fungsi hepar, dan gangguan pengeluaran bilirubin. Penyebab paling banyak adalah gangguan fungsi hepar contohnya hepatitis, sirosis hepar, perlemakan hepar, dan kanker hepar. Penyebab lainnya antara lain

sumbatan pada saluran empedu (bisa oleh batu atau tumor), sehingga bilirubin tidak bisa keluar dan mengakibatkan kadar bilirubin meningkat (Dannery *et al*, 2001).

Faktor penyebab peningkatan kadar bilirubin total adalah kebocoran bilirubin dari sel-sel hati atau sel-sel duktuli sehingga bilirubin bisa masuk ke dalam aliran darah dan dapat memasuki semua cairan tubuh seperti seperti cairan otak, cairan asites atau mewarnai kulit, *sclera* dan lain-lain (Dannery *et al*, 2001).

2.7 Tanaman Jambu Mete (*Anacardium occidentale*)

Tanaman jambu mete merupakan tanaman asli Brazil dan dapat ditemui pada daerah tropis lainnya. Di Indonesia, tanaman jambu mete diketahui memiliki khasiat bagi kesehatan. Tanaman jambu mete berupa pohon berukuran sedang, tinggi mencapai 12 m, batang bercabang-cabang dan daun selalu berwarna hijau. Akar tanaman ini kuat, berbentuk tunggang dengan kedalaman lebih dari 3 m. Helai daun jambu mete berjenis tunggal dan memiliki tangkai yang panjang. Daun jambu mete berwarna hijau kekuningan sampai hijau tua kecokelatan dengan panjang 4–22 cm dan lebar 2–15 cm. Ujung daun jambu mete membulat dan tumpul terdapat lekukan kecil di tengah dengan bagian pangkal yang meruncing (Gambar 2.5). Tepian daun jambu mete berbentuk rata dengan panjang tangkai mencapai 3 cm (Fitriandiny, 2012).



Gambar 2.3 Bagian pohon jambu mete (daun, buah, dan bunga)
(Mahecha *et al.*, 2004)

Pada daun jambu mete terkandung zat aktif yakni flavonoid yang memiliki manfaat sebagai zat anti-inflamasi dan antioksidan. Daun jambu mete digunakan secara tradisional untuk pengobatan luka bakar, radang amandel dan disentri.

Klasifikasi dari jambu mete adalah, sebagai berikut:

- Kingdom : Plantae
- Division : Magnoliophyta
- Class : Magnoliopsida
- Order : Sapindales
- Family : Anacardiaceae
- Genus : *Anacardium*
- Spesies : *Anacardium occidentale* (Fitriandiny, 2012).

2.7.1 Bahan Aktif Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale*)

Pucuk mete ini memiliki kadar air sebesar 78.12%. Berdasarkan hasil analisis total flavonol (Hardianzah, 2009), diketahui bahwa kandungan flavonol pada pucuk mete memberikan hasil sebagai berikut, dari 100 g sampel segar mengandung 7.55 mg myricetin, 127.80 mg quarcetin, dan 10.26 mg kaempferol dengan total 145.61 mg. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kandungan flavonol terbanyak pada daun jambu mete adalah jenis quercetin. Daun jambu mete memiliki total jumlah flavonoid yang jauh lebih banyak dibandingkan dengan tanaman lain yakni daun kelor, pucuk mengkudu, bunga papaya, pakis, antanan beurit, daun labu siam, lembayung, mangkokan putih, takokak, kucai dan bunga turi. Uji kualitatif untuk melihat adanya kandungan flavonoid dilakukan pada ekstrak etanol daun jambu mete (Lampiran 9).

Komponen flavonol dan flavones yang terdapat pada pucuk mete didominasi oleh quercetin. Quercetin mempunyai rumus kimia 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone dan dapat melebur pada suhu 316,5°C. Quercetin tidak larut dalam air dan eter, tetapi larut dalam alkohol dan aseton. Quercetin merupakan antioksidan yang paling kuat di antara senyawa polifenol. Quercetin berpotensi sebagai antivirus, antibakteri, anti kanker dan anti-inflamasi. Quercetin memperlihatkan kemampuan dalam mencegah terjadinya peroksidase lemak (Hardianzah, 2009).