

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PEMBAHASAN TEORI

1. Hepar

2.1 Anatomi Hepar

Hepar merupakan kelenjar yang terbesar dalam tubuh manusia, berat rata-rata sekitar 1.500 gram atau 2% berat badan orang dewasa. Hepar merupakan organ lunak yang lentur dan tercetak oleh struktur sekitarnya. Hepar pada manusia terletak pada bagian atas cavum abdominis, di bawah diafragma, di kedua sisi kuadran atas, yang sebagian besar terdapat pada sebelah kanan. Permukaan atas berbentuk cembung terletak bersentuhan di bawah diafragma, permukaan bawah berbentuk cekung terletak bersentuhan di atas organ-organ abdomen. Hepar difiksasi secara erat oleh tekanan intraabdominal dan dibungkus oleh peritoneum kecuali di daerah posterior-superior yang berdekatan dengan vena cava inferior dan mengadakan kontak langsung dengan diafragma. Bagian yang tidak diliputi oleh peritoneum disebut bare area. Terdapat refleksi peritoneum dari dinding abdomen anterior, diafragma dan organ-organ abdomen ke hepar berupa ligamen. Hepar memiliki 2 lobus utama yaitu kanan dan kiri. Lobus kanan dibagi menjadi segmen anterior dan posterior oleh fisura segmentalis kanan yang tak terlihat dari luar. Lobus kiri dibagi menjadi segmen medial dan lateral oleh

berjalan dari hepar ke diafragma dan dinding depan abdomen. Permukaan hepar diliputi oleh peritoneum visceralis. Kecuali daerah kecil pada permukaan posterior yang melekat langsung pada diafragma. Beberapa ligamentum yang merupakan peritoneum membantu menyokong hepar (Price & Wilson, 2006).

2.2 Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ yang memegang peranan sangat penting dalam fungsi fisiologis tubuh. Fungsi fisiologis hepar sangat beragam, masing-masing saling terkait satu dengan lainnya. Fungsi fisiologis hepar antara lain adalah :

1. Fungsi vaskular untuk menyimpan makanan dan penyaring darah
Penyaringan darah di dalam hepar dilakukan oleh sel *Kupffer* dan makrofag fagositik yang kemudian membuang bakteri dan debris dari darah dengan kecepatan tinggi. Keadaan gagal jantung yang disertai kongesti perifer, akan terjadi kenaikan tekanan di dalam atrium kanan sehingga tekanan balik di dalam hepar meningkat $\pm 0,5-1$ liter.
2. Fungsi sekresi dan ekskresi empedu. Dimulai dengan proses konjugasi oleh sel parenkim hepar (hepatosit) kemudian dilanjutkan dengan proses ekskresi ke dalam saluran empedu.
3. Pusat aktivitas metabolisme karbohidrat, protein, dan lipid.
 - a. Metabolisme karbohidrat berupa proses spesifik seperti glikogenesis,

- mempertahankan kadar glukosa darah normal dan menyediakan energi untuk tubuh.
- b. Metabolisme protein berupa proses deaminasi asam amino hingga terbentuk ureum, mengeluarkan amoniak melalui urin atau feses. Pembentukan protein serum, pembentukan faktor pembekuan darah dan penyimpanan protein dalam bentuk asam amino.
 - c. Metabolisme lipid. Hepar berperan dalam pembentukan sebagian besar lipoprotein, kolesterol dan fosfolipid serta pengubahan sejumlah besar karbohidrat dan protein menjadi lemak. Proses-proses yang terjadi dalam metabolisme lemak ini adalah ketogenesis, sintesis kolesterol dan penimbunan lemak.

4. Detoksifikasi

Hepar berperan dalam biotransformasi zat-zat berbahaya (misal obat) menjadi zat-zat yang tidak berbahaya yang kemudian diekskresikan oleh ginjal. Hepar berperan dalam proses perubahan kimia dan atau konjugasi terutama dengan asam glukoronat, glisin atau sulfonat.

a. Penimbunan vitamin dan mineral

Hepar menyimpan vitamin larut lemak (A, D, E, K) juga vitamin B₁₂, tembaga dan besi.

b. Metabolisme steroid

Hepar yang mengaktifkan dan menyekresikan aldosteron,

Karena cukup banyaknya fungsi hepar, maka hepar juga lebih besar kemungkinan untuk terkena kerusakan baik dari dalam (faktor endogen, gangguan metabolik) ataupun dari luar (faktor eksogen) terutama kerusakan karena obat/toksisitas (Guyton & Hall, 2006).

2. Rosela Merah (*Hibiscus sabdariffa* L)

Umumnya masyarakat mengenal dengan nama Rosela, Rosella atau Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L). Dari segi kesehatan, ternyata Rosella mempunyai manfaat untuk pencegahan penyakit. Menurut penelitian Ballitas Malang, bunga Rosella, terutama dari tanaman yang berkelopak bunga tebal (juicy), misalnya Rosella merah berguna untuk mencegah penyakit kanker dan radang, mengendalikan tekanan darah, melancarkan peredaran darah dan melancarkan buang air besar. Kelopak bunga Rosella dapat diambil sebagai bahan minuman segar berupa sirup dan teh, selai dan minuman, terutama dari tanaman yang berkelopak bunga tebal, yaitu Rosella merah. Kelopak bunga Rosella merah tersebut mengandung vitamin C, vitamin A, dan asam amino. Asam amino yang diperlukan tubuh, 18 diantaranya terdapat dalam kelopak bunga Rosella merah, termasuk arginin dan legnin yang berperan dalam proses peremajaan sel tubuh. Selain itu, Rosella merah juga mengandung protein dan kalsium (Achmad, F, 2009).

Bahan penting yang terkandung dalam kelopak bunga Rosella merah: Gossy peptin anthocyanin dan glucoside hibiscin yang mempunyai efek

darah tinggi, meningkatkan kinerja usus serta berfungsi sebagai tonik (obat kuat) (Achmad, F, 2009).

Tabel 1. Kandungan Kelopak Rosella Merah Segar dalam 100 gram (g)

Kandungan	Berat
Air	9.2 g
Protein	1.145 g
Lemak	2.61 g
Serat	12.0 g
Abu	6.90 g
Kalsium	1,263 mg
Fosforus	273.2 mg
Zat Besi	8.98 mg
Karotena	0.029 mg
Thiamine	0.117 mg
Riboflavin	0.277 mg
Niacin	3.765 mg
Asam Askorbik	6.7 mg

(Achmad, F, 2009).

Kelopak bunga Rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* L) mengandung beberapa zat dan unsur yang bermanfaat bagi tubuh. Kelopak bunga tersebut

1. Vitamin C, vitamin A, dan asam amino. Asam amino yang

diperlukan tubuh, 18 diantaranya terdapat dalam kelopak bunga Rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* L), termasuk *arginin* dan *lysine*. Kelopak bunga Rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* L) mengandung vitamin C dalam kadar tinggi. Kandungan vitamin C dalam bunga Rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* L) 3 kali lebih banyak daripada anggur hitam, 9 kali lebih banyak daripada jeruk sitrus, 10 kali lebih banyak daripada buah belimbing dan 2,5 kali lebih banyak dibandingkan dengan vitamin C dalam jambu biji (kelutuk). Selain itu, Rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* L) juga mengandung protein dan kalsium (Nurfaridah, 2007; Widyanto, 2008). *Calyx* dari Rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* L) mengandung antioksidan antara lain anthocyanin, quercetin, L-ascorbic acid dan protocatechuic acid (Hirupanich *et al.*, 2006). Di samping itu juga mengandung anisaldehyde, arachidic acid, β -karoten, β -sitosterol, delphinidin, gossypetin dan hibiscetin (Gaet, 1999).



Gambar 1. *Hibiscus sabdariffa* L

Rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* L) digunakan dalam pengobatan tradisional sebagai diuretik, antihipertensi, dan mukolitik. Disamping itu juga

proses pencernaan, mencegah peradangan pada saluran kencing dan ginjal, mencegah kekurangan vitamin C, melancarkan peredaran darah, melancarkan buang air besar dan menurunkan penyerapan alkohol. Rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* L) mengandung komponen kimia antara lain adalah asam sitrat, asam organik, asam laktat, hidroksisitat, protocatekuic acid (PCA), derivat flavonoid (gossypetin-3-glucoside, gossypetin-8-glucoside) anthocyanins (hibiscetin, delphinidin, dan sabdaretin) (Farnsworth & Bunyapraphatsara, 1992; Marderosian & Beutler, 2002).

Beberapa penelitian terkait memperkuat dugaan bahwa adanya kadar asam hibiscus protocatekuic dan antosianin yang terkandung didalam *Hibiscus sabdariffa* L memiliki efek protektif terhadap hidroperoksida butil tart yang menginduksi hepatotoksik pada tikus (Wang *et al.*, 2002).

Flavanoids dan senyawa fenolik yang terdapat pada Rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* L) merupakan agen pembawa radikal bebas keluar dari hati yang ampuh dan dikenal untuk mengatur aktivitas berbagai sistem enzim karena interaksinya dengan berbagai biomolekul (Devipriya & Shyamaladevi, 1999 *cit* Ologondudu, *et al.*, 2009). Dilaporkan pula bahwa ekstrak kelopak bunga Rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* L) cenderung membalikkan perubahan dalam kegiatan peroksidasi lipid, menunjukkan penurunan peroksidasi lipid dan kerusakan sel secara keseluruhan. Rosella merah ini merupakan sumber antioksidan yang baik (Tseng *et al.*, 1996, Tsai *et al.*, 2002, & Ologondudu *et al.*, 2009).

3. Albumin

Albumin adalah protein penting dalam darah. Protein ini mengatur keseimbangan air dalam sel, memberi gizi pada sel, serta mengeluarkan produk buangan. Kadar Albumin yang rendah biasanya menunjukkan masalah gizi. Karena Albumin mengangkut begitu banyak zat dalam darah, kadar Albumin yang rendah dapat mempengaruhi hasil tes laboratorium yang lain, Albumin merupakan protein plasma yang paling banyak dalam tubuh manusia, yaitu sekitar 55-60% dari protein serum yang terukur. Albumin terdiri dari rantai polipeptida tunggal dengan berat molekul 66,4 kDa dan terdiri dari 585 asam amino. Pada molekul Albumin terdapat 17 ikatan disulfida yang menghubungkan asam-asam amino yang mengandung sulfur. Molekul Albumin berbentuk elips sehingga bentuk molekul seperti itu tidak akan meningkatkan viskositas plasma dan terlarut sempurna. Kadar Albumin serum ditentukan oleh fungsi laju sintesis, laju degradasi dan distribusi antara kompartemen intravaskular dan ektravaskular (Hasan & Indra, 2008).

Cadangan total Albumin sehat 70 kg dimana 42% berada di kompartemen plasma dan sisanya dalam kompartemen ektravaskular. Sintesis Albumin hanya terjadi di hepar dengan kecepatan pembentukan 12-25 gram/hari. Pada keadaan normal hanya 20-30% hepatosit yang memproduksi Albumin. Akan tetapi laju produksi ini bervariasi tergantung keadaan penyakit dan laju nutrisi karena Albumin hanya dibentuk pada lingkungan osmotik, hormonal dan nutrisi yang cocok. Tekanan osmotik koloid

Albumin yang penting. Degradasi Albumin total pada dewasa dengan berat 70 kg adalah sekitar 14 gram/hari atau 5% dari pertukaran protein seluruh tubuh per hari. Albumin dipecah di otot dan kulit sebesar 40-60%, di hati 15%, ginjal sekitar 10% dan 10% sisanya merembes ke dalam saluran cerna lewat dinding lambung. Produk degradasi akhir berupa asam amino bebas. Pada orang sehat kehilangan Albumin lewat urine biasanya minimal tidak melebihi 10-20 mg/hari karena hampir semua yang melewati membran glomerulus akan diserap kembali.

Albumin merupakan protein plasma yang berfungsi sebagai berikut:

1. Mempertahankan tekanan onkotik plasma agar tidak terjadi asites
2. Membantu metabolisme dan transportasi berbagai obat-obatan dan senyawa endogen dalam tubuh terutama substansi lipofilik (fungsi metabolit, pengikatan zat dan *transport carrier*)
3. Anti-inflamasi
4. Membantu keseimbangan asam basa karena banyak memiliki anoda bermuatan listrik
5. Antioksidan dengan cara menghambat produksi radikal bebas eksogen oleh leukosit polimorfonuklear
6. Mempertahankan integritas mikrovaskuler sehingga dapat mencegah masuknya kuman-kuman usus ke dalam pembuluh darah, agar tidak terjadi peritonitis bakterialis spontan
7. Memiliki efek antikoagulan dalam kapasitas kecil melalui banyak gugus

1. Memiliki efek antikoagulan dalam kapasitas kecil melalui banyak gugus bermuatan positif pada

antitrombin III (*heparin like effect*). Hal ini terlihat pada korelasi negatif antara kadar Albumin dan kebutuhan heparin pada pasien heemodialisis

8. Inhibisi agregrasi trombosit

(Hasan & Indra, 2008).

4. Hepatotoksisitas karena obat

Hepatotoksisitas dipakai untuk menggambarkan kerusakan pada hepar yang dikaitkan dengan kegagalan fungsi hepar akibat penggunaan obat atau agen-agen non infeksius lainnya (Navarro & Senior, 2006). Kebanyakan obat yang dikonsumsi adalah obat yang bersifat larut dalam lemak (lipofilik) sehingga mereka akan menembus membran sel intestinal dan tidak mudah diekskresikan oleh ginjal. Untuk itu sistem enzim pada mikrosom hepar (sitokrom P450) akan melakukan biotransformasi sedemikian rupa sehingga terbentuk metabolit yang lebih mudah larut dalam air dan dapat dikeluarkan melalui urin atau empedu (Sudoyo, dkk., 2006).

Hepatotoksisitas adalah kerusakan pada hepar disebabkan oleh obat. Kerusakan ini lebih sering terjadi bila hati kita sudah mengalami kerusakan akibat hepatitis. Obat dapat mempengaruhi hepar kita dengan tiga cara:

a. Obat dipakai dengan dosis sangat tinggi

Bila kita minum terlalu banyak obat (misalnya kita minum dua tablet saat seharusnya hanya minum satu), hal ini dapat langsung menyebabkan kerusakan, yang dapat berat, pada sel hepar.

Bila kita minum obat secara berkala untuk jangka waktu yang lama, ada risiko hepar akan rusak. Hal ini biasanya baru terjadi setelah beberapa bulan atau tahun. Ada bukti bahwa protease inhibitor dapat menyebabkan kerusakan pada sel hepar apabila dipakai selama bertahun-tahun.

c. Reaksi alergi

Biasanya kita mengaitkan reaksi alergi dengan kulit gatal atau mata berair. Namun reaksi alergi juga dapat terjadi pada hepar. Bila kita alergi pada obat tertentu, sistem kekebalan tubuh kita dapat menyebabkan peradangan pada hepar sebagai interaksi antara protein dalam hepar dan obat yang dipakai. Bila penggunaan obat tidak dihentikan, peradangan tersebut dapat memburuk, dan menyebabkan kerusakan yang gawat pada hati. Dua obat antiretroviral (ARV), abacavir dan nevirapine, diketahui menyebabkan reaksi alergi (yang kadang kala disebut sebagai ‘hiperpeka’ atau ‘hipersensitifitas’). Reaksi alergi biasanya terjadi beberapa minggu atau bulan setelah obat mulai diminum, dan juga dapat disertai oleh gejala terkait lain, misalnya demam atau ruam (Yayasan spiritia, 2009).

Induksi sitokrom P450 yang dapat menyebabkan hepatotoksisitas, dipengaruhi oleh beberapa hal diantaranya adalah :

a. Genetik

Gen sitokrom P450 sangat bervariasi antar individu. Hal ini karena

b. Jenis kelamin

Distribusi cairan tubuh pada wanita lebih sedikit dibandingkan dengan distribusi lemaknya. Kadar toksisitas dalam darah pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan kadar pada wanita, terutama toksisitas alkohol.

c. Kuantitas

Tergantung pada berapa banyak bahan toksis yang masuk dalam tubuh.

d. Perubahan aktivitas enzim

Tergantung pada sifat obat yang dimodifikasi oleh sitokrom P450 apakah akan bersifat inhibitor ataupun sebagai induksi hepatotoksitas.

e. Kompetitif dengan inhibitor

Ada beberapa obat yang memang secara spesifik dan komplis memblok biotransformasi dari sitokrom P450, sehingga akan mengurangi induksi hepatotoksitas.

(Smith, dkk., 2005).

5. Karbon Tetraklorida (CCl₄)

Karbon tetraklorida diabsorpsi dengan baik dari traktus gastrointestinal dan respiratorius baik pada hewan ataupun pada manusia. Absorpsi melalui kulit juga dapat terjadi dalam bentuk cairan karbon tetraklorida maupun dalam bentuk uap meskipun berlangsung lama. Distribusi melalui keseluruhan tubuh dengan konsentrasi tertinggi berada di dalam sel hepar,

Tahapan pertama dalam biotransformasi karbon tetraklorida adalah dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 (terutama CYP2E1) membentuk radikal trikloromethyl reaktif. Radikal bebas tersebut akan membentuk phosgene yang dapat didetoksifikasi oleh reaksi dengan air untuk membentuk karbon dioksida atau dengan glutathion atau sistein. Jika detoksifikasi tersebut terjadi dalam keadaan anaerob akan membentuk kloroform dan juga diklorokarben (WHO, 2004).

Toksik kimia karbon tetraklorida (CCl_4) menyebabkan degradasi peroksidase jaringan adipose yang akan menghasilkan infiltrasi lemak oleh hepatosit. Peningkatan kadar serum bilirubin tampak nyata pada jaundice, peningkatan transaminase dan alkali phosphatase (ALP) merupakan indikasi kerusakan seluler dan hilangnya fungsi integritas sel membrane (Kharpate, dkk., 2007).

CCl_4 akan dikonversi oleh enzim sitokrom P450 menjadi radikal bebas reaktif tinggi yang dapat menyebabkan terjadinya nekrosis hepatoseluler. Jika ikatan enzim CCl_4 menerima sebuah electron maka CCl_4 akan disosiasi menjadi CCl_3 dan Cl. Radikal CCl_3 tidak dapat melanjutkan reaksi sekuense P450 dan akan bereaksi berantai di sekitar *lipid polyunsaturated* di reticulum endoplasma. Reaksi itu akan meluas ke dalam membran plasma sehingga akan terjadi pembengkakan sel, akumulasi lipid dan kematian sel (Smith, dkk., 2005).

Menurut Mankani, dkk (2005), selain ditandai dengan peningkatan

... (SGPT/SGOT) dan alkaline

phosphatase (ALP), toksisitas CCl_4 juga ditandai dengan penurunan kadar protein total serum.

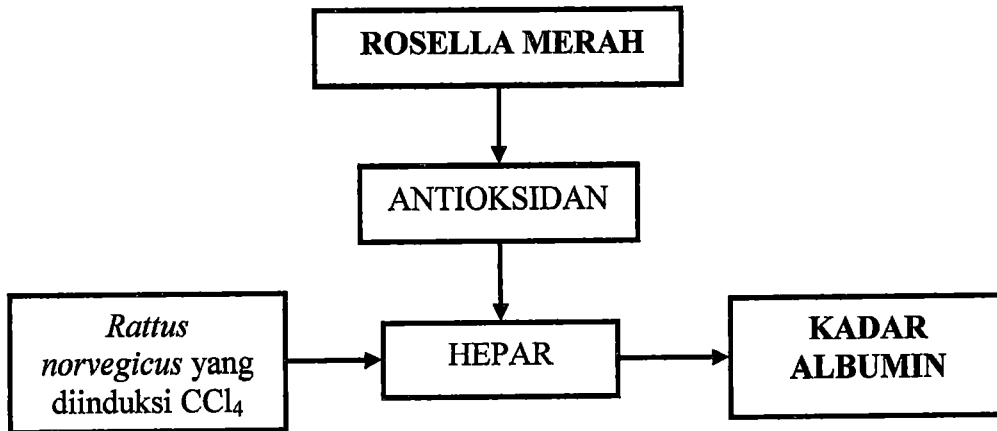
6. Parameter laboratorium kerusakan hepar

Pengukuran enzim-enzim hepar, seperti kadar bilirubin serum, aminotransferase, alkaline phosphatase (ALP), γ -GT dan Albumin berfungsi untuk memeriksa fungsi hepar yang dapat membantu mendeteksi penyakit-penyakit hati dan empedu yang bersifat asimtomatik (Sudoyo, dkk., 2006).

Ada tiga kategori utama tes fungsi hepar yang biasa dilakukan, yaitu:

- a. Peningkatan enzim amin trnsferase atau yang biasa disebut dengan transaminase, seperti SGPT dan SGOT. Enzim ini untuk mengarahkan pada perlukaan hepatoseluler atau inflamasi.
- b. Peningkatan alkaline phosphatase (ALP), γ -GT. Mengarahkan pada keadaan patologis yang mempengaruhi system empedu intra dan ekstra hepatic.
- c. Kelompok yang ketiga ini yang mewakili sintesa dalam sel hepar, seperti Albumin, urea dan faktor pembekuan darah. Terjadi gagal hepar akut dan hepatobilier.

B. KERANGKA KONSEP



C. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis dari penelitian ini adalah: Seduhan teh Rosella merah

1. 1. 1. 1. Albumin pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi CCl₄