

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hepar

Hepar adalah organ terbesar pada tubuh, menyumbang sekitar 2% berat tubuh total, atau sekitar 1,5 kg pada rata-rata manusia dewasa. Unit fungsional dasar hepar adalah lobulus hepar, dimana hepar manusia mengandung 50.000 sampai 100.000 lobulus (Guyton & Hall, 2006).

Lobulus hepar terdiri atas lempeng-lempeng sel hepar. Lempeng-lempeng tersebut bercabang di dalam lonuli. Di tepi lobulus, sel-sel hepar membentuk lempeng pembatas kuat yang memisahkan lempeng hepar dan sinusoid dari jaringan ikat septum interlobular (Guyton & Hall, 2006).

Hepar memperoleh darah dari dua sumber : 80% dari vena porta yang mengangkut darah rendah oksigen, dan 20% sisanya berasal dari arteri hepatica yang memasok darah kaya oksigen (Junqueira dkk, 2006).

Kira-kira 1050 mililiter darah mengalir dari vena porta ke sinusoid hepar setiap menit setiap menit, dan tambahan 300 mililiter lagi mengalir ke sinusoid dari arteri hepatica, dengan total rata-rata 1350 ml/menit yang kemudian seluruh darah yang masuk ke hepar akan disebarkan keseluruhan bagian sel-sel hepar untuk memberikan asupan nutrisi yang dibutuhkan. Darah yang tersebar didalam sel akan diproses oleh beberapa fungsi dari hepar sendiri (Guyton & Hall, 2006).

Menurut Guyton & Hall (2006), hepar memiliki beberapa fungsi, diantaranya :

1. Sebagai penyimpanan darah. Sebagian besar darah dapat disimpan di dalam pembuluh darah hepar yaitu sekitar 450 mililiter atau hampir 10% dari total volume darah tubuh.
2. Regenerasi. Hepar memiliki kemampuan untuk mengembalikan dirinya sendiri setelah kehilangan jaringan hepar yang berlangsung sangat cepat, pada tikus hanya membutuhkan waktu 5 sampai 7 hari. Selama regenerasi hepar, hepatosit diperkirakan mengalami replikasi sebanyak satu atau dua kali, dan setelah tercapai ukuran dan volume hepar sebelumnya, hepatosit kembali kepada keadaan semulanya.
3. Pembersih darah. Adanya sel kupffer dan makrofag fagositik besar yang membatasi sinus venosus hepar menunjukkan bahwa sel-sel ini secara efisien membersihkan darah pada saat darah melwati sinus. Jika ada kontaminasi bakteri maka dalam waktu kurang dari 0,01 detik, bakteri akan masuk menembus sel kupffer dan menetap permanen samapai bakteri di lisiskan atau di cernah oleh sel kupffer.
4. Metabolisme karbohidrat. Hepar dapat mempertahankan konsentrasi gula darah normal. Jika gula darah didalam tubuh terlalu rendah maka akan terjadi mekanisme hepar mengambil

darah secara berlebihan dari darah, menyimpannya, dan kemudian mengembalikannya kembali.

5. Metabolisme lemak. Proses metabolisme lemak didalam hepar adalah pemecahan asam lemak menjadi ATP, sintesis lipoprotein dan kolesterol dari dan ke sel tubuh. Pembentukan kolesterol digunakan untuk pembuatan garam empedu.
6. Metabolisme protein. Semua protein plasma kecuali bagian dari gamma globulin, dibentuk oleh sel hepar. Sel hepar menghasilkan kira-kira 90% dari semua protein plasma. Hepar dapat membentuk protein plasma pada kecepatan maksimum 15 sampai 50 gram/hari.
7. Tempat penyimpanan vitamin. Vitamin yang paling banyak disimpan didalam hepar adalah vitamin A, vitamin D, dan vitamin B_{12} .
8. Menyimpan besi dalam bentuk ferritin. Sebagian besar besi di dalam tubuh disimpan di dalam tubuh dalam bentuk ferritin.
9. Membentuk zat-zat yang digunakan untuk Koagulasi darah. Zat-zat yang dibentuk di hepar yang digunakan dalam proses koagulasi meliputi *fibrinogen*, *protrombin*, *globulin akselerator*, *faktor VII*, dll.
10. Mengeluarkan atau mensekresikan obat-obatan, hormon dan zat lain. Hepar memiliki kemampuan dalam melakukan detoksifikasi atau eksresi berbagai obat-obatan.

11. Pengukuran bilirubin di dalam empedu sebagai alat diagnostik.

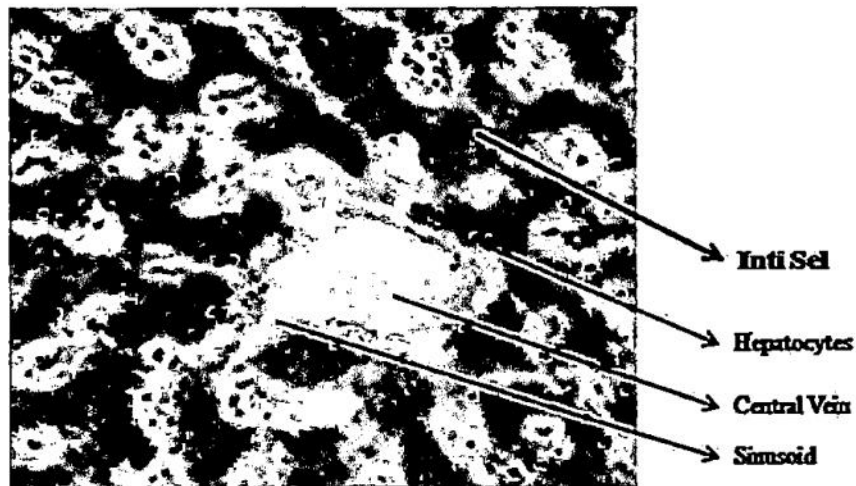
Banyak zat dieksresikan ke dalam empedu dan kemudian dikeluarkan ke dalam feses. Salah satunya adalah pigmen bilirubin yang berwarna kuning-kehijauan. Bilirubin merupakan suatu alat yang sangat bernilai dalam mendiagnosis penyakit darah hemolitik dan berbagai penyakit lain.

Secara histologi menurut Junqueira & Carneiro (2007), struktur hepar adalah sebagai berikut :

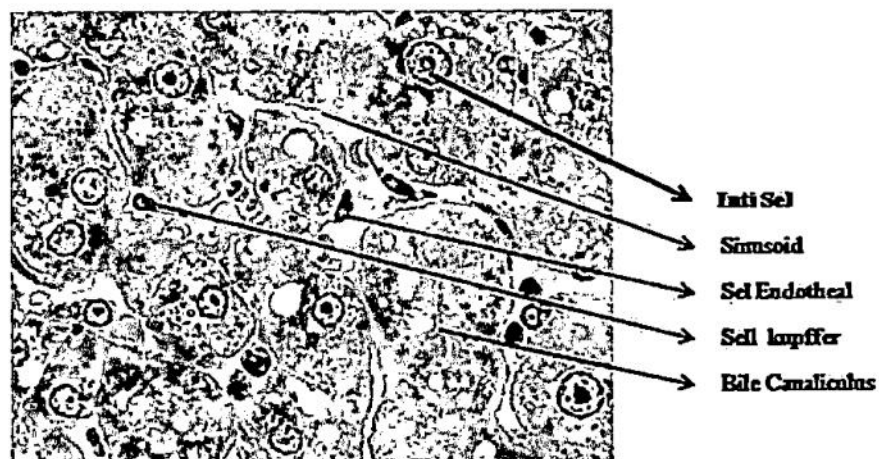
1. Hepatocytes. Komponen struktural utama hepar adalah sel-sel hepar atau hepatosit. Sel-sel epitelnya berkelompok membentuk lempeng-lempeng yang saling berhubungan. Hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hepar yang membentuk lapisan setebal 1 atau 2 sel. Lempeng sel ini mengarah dari tepi ke pusat dan membentuk struktur seperti labirin dan busa.
2. Sinusoid. Sinusoid adalah pembuluh yang melebar secara tidak teratur, terdiri dari sel endotel yang bertingkap membentuk lapisan tidak utuh yang berdiameter 100 nm.
3. Bile canaliculi. Merupakan saluran kecil antara hepatosit yang mengumpulkan cairan empedu yang dihasilkan oleh hepatosit.
4. Inti sel. Merupakan inti dari hepatosit yang terdiri dari ribuan dimana jika terjadi gangguan akan mengalami beberapa

akumulasi bentuk seperti degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis.

Gambaran histologi hepar dengan pengecatan Hemaktosilin dan Eosin (HE) seperti pada Gambar 1. dan Gambar 2.



Gambar 1. Histologi Hepar Perbesaran 10x (HE) (Jamieson, 2014)



Gambar 1. Histologi Hepar Perbesaran 40x (HE) (Jamieson, 2014)

Sel hepar merupakan jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan konsentrasi radikal bebas karena hepar merupakan tempat terjadinya metabolisme senyawa xenobiotik (Ernawati, 2006). Kedua jenis enzim (GPT dan GOT) terdapat dalam sel-sel hepar dalam konsentrasi

tinggi, GOT juga mungkin terdapat dalam jaringan lain. Pada peningkatan permeabilitas membran sel, enzim dapat keluar dari sel (Sulaiman dkk, 1997).

Menurut Guyton & Hall (2006), kadar gula darah berpengaruh terhadap meningkatnya kadar enzim GPT dan GOT. Akumulasi asam lemak pada hepar dapat memicu pembentukan radikal bebas.

Menurut Ernawati (2006), asam lemak tak jenuh sangat berperan dalam menjaga keutuhan struktur membran, maka peningkatan proses peroksidasi dalam tubuh akan mengakibatkan kerusakan jaringan terutama hepar. Kerusakan hepar dapat dideteksi dengan mengukur kadar enzim GPT dan GOT. Radikal bebas selain dapat merusak membran sel juga merusak komponen intrasel termasuk asam nukleat, protein, dan lipid. Asam deoksiribonukleat (DNA) mitokondria tidak tahan terhadap serangan radikal bebas sehingga membran bagian dalam mitokondria juga menjadi ikut rusak. Peroksidasi lipid selanjutnya mengubah DNA mitokondria dan mengganggu kestabilan membran sel, propagasi siklus oksidatif stres secara besar-besaran yang diikuti dengan peradangan. Sehingga peradangan tersebut dapat dilihat dari segi histopatologis. Peningkatan level oksidatif digambarkan dengan megamitokondria dan steatohepatitis. Radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif yang ditandai dengan kerusakan membran sel dan protein, termasuk enzim, akibat gangguan pada permeabilitas membran dan fungsi membran itu sendiri.

Menurut Mahmudah dan Oktaviani (2010), pada hepar terdapat serat jaringan ikat terbuat dari protein. Jaringan ikat terdiri atas tiga jenis, yaitu:

1. Serat berkolagen (*collagens fiber*) terbuat dari kolagen protein yang berlimpah, bersifat tidak elastis dan tidak mudah robek jika ditarik.
2. Serat elastis (*elastis fiber*) merupakan untaian panjang yang terbuat dari protein yang elastis, bersifat seperti karet yang melengkapi kekuatan serat berkolagen yang tidak elastic.
3. Serat retikuler (*reticuler fiber*) merupakan serat yang sangat tipis dan bercabang; tersusun atas kolagen dan tersambung dengan serat berkolagen, membentuk suatu anyaman yang ditenun dengan keton yang menghubungkan jaringan ikat dengan jaringan disebelahnya.

Serat retikuler adalah serat kolagen yang sangat halus tersusun membentuk suatu kerangka penyokong seperti jala atau retikulum. Serabut retikuler terdiri atas fibril kolagen (kolagen tipe III) yang di lapiasi oleh proteoglikan dan glikoprotein. Bentuknya lembut dan membentuk jalinan. Ditemukan pada kapiler, serabut otot, serabut saraf, jaringan lemak dan hepatosit (Mahmuda & Oktaviani, 2009).

Serabut kolagen dan retikuler terbuat dari protein kolagen. Serabut retikuler lebih tipis seratnya, lebih pendek, dan masih dilapiasi oleh glikoprotein (Yulianto, 2011). Reseptor glikoprotein membantu insulin

mentransfer ke dalam sel-sel otot, hepar, dan jaringan adiposa. Glikoprotein dan insulin akan berinteraksi dan menyebarkan gula ke seluruh sel-sel yang membutuhkan (Wijayakusuma, 2004).

Peningkatan kadar glukosa darah dapat menimbulkan perubahan gambaran sel hepar disebabkan karena merangsang pelepasan insulin dan menghambat masuknya glukosa ke dalam sel otot, serta dapat juga merangsang lipase yang sensitif yang menyebabkan lipolisis sehingga hasil akhirnya adalah peningkatan deposit lemak, lipogenesis, peningkatan pelepasan asam lemak dan gliserol ke dalam darah. Peningkatan asam lemak yang dimobilisasi dari jaringan adiposa dapat dipicu oleh glukokortikoid, selain itu peningkatan produksi glukosa dalam hepar diikuti terjadinya katabolisme protein. Lipogenesis yang berlebihan menyebabkan sintesis apoprotein terhambat sehingga terjadi disagregasi ribosom dan penurunan sintesis protein yang berakibat pada kegagalan produksi ATP. Tanpa ATP sel tidak mampu melaksanakan fungsi vitalnya yang mengakibatkan kegagalan pompa membran sel, sehingga Na^+ dan air intraseluler bertambah dan kadar K^+ berkurang. Hal ini menyebabkan denaturasi protein sel dan penurunan pH intrasel, sehingga keadaan asam ini menyebabkan kromatin terlipat atau menggumpal yang merupakan salah satu perubahan inti tipikal yang disebut piknosis (Katzung, 2002).

Kerusakan sel berupa nekrosis menyebabkan pembengkakan inti dan sitoplasma kemudian pecah menumpahkan kandungan isi sel ke jaringan ekstraselular karena adanya gangguan pada pompa natrium yang

diakibatkan oleh kekurangan ATP. ATP sangat penting untuk integritas hepatosit. Apabila kadar ATP rendah, maka enzim intraseluler akan keluar dari dalam darah dan menyebabkan kerusakan pada hepar (Kane, 1985).

Salah satu manifestasi klinis akibat gangguan metabolisme lemak adalah perlemakan hepar. Dalam keadaan normal lemak di hepar hanya 5% dari berat seluruh hepar. Sebagian besar lemak di hepar dalam bentuk trigliserida, fosfolipid, asam lemak, kolesterol, dan ester-kolesterol. Perlemakan hepar adalah keadaan dimana lemak di hepar melebihi 5% dari berat hepar (Widawati dan Djanas, 2004).

Menurut penelitian Satiavani & Ismail (2010), kerusakan sel hepar dibagi menjadi 4 skor menganut *Manja Roenigk* melalui pengecatan HE, yaitu :

1. Normal. Pada sel normal tidak ada perubahan patologis, tampak sel berbentuk poligonal, sitoplasma berwarna merah homogen, dinding sel berbatas tegas, ada granula glikogen.
2. Degenerasi Parenkimatososa. Terjadi pembengkakan sel disertai sitoplasma keruh bergranula, ukuran sel hampir 2x dari sel normal.
3. Degenerasi Hidropik. Sel inti tampak sembab, akumulasi cairan dan terdapat banyak vakuola, ukuran sel 2x atau >2x dari sel normal.
4. Nekrosis. Pada nekrosis terjadi kerusakan permanen sel atau kematian sel. Terdapat 3 bentuk, yaitu :

- a. Piknotik : Tampak inti sel- kecil berwarna gelap (basofilik) dan sitoplasma sel kemerahan.
- b. Karioreksis : Sel mengecil, kontur sel irreguler, fragmentasi inti sel menjadi beberapa bagian kecil.
- c. Kariolisis : Inti sel hilang.

-Preparat dihitung dan dinilai sebanyak 20 sel secara acak menggunakan skor diatas, sel di hitung menggunakan model scoring *histopathology Manja Roenigk* (Maulida A dkk, 2013).

Menurut Bhara (2004), kerusakan hepar berhubungan erat dengan perdarahannya dan suatu susunan unit yang lebih kecil yaitu asinus hepar, yang merupakan konsep terbaru dari unit fungsional hepar terkecil. Hepatosit merupakan sel dengan bentuk polihedral yang mempunyai permukaan 6 atau lebih, dengan membran sel yang jelas dan inti bulat di tengah.

Kerusakan hepar akibat senyawa kimia ditandai dengan lesi biokimiawi yang memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur. Beberapa perubahan struktur hepar akibat senyawa kimia yang dapat tampak dalam pengamatan mikroskopis seperti, radang, fibrosis, degenerasi, dan nekrosis. Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Inti sel yang mati terlihat lebih kecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat. Inti menjadi lebih padat dan berwarna gelap dan kemudian sel menjadi eosinofilik (kariolisis) (Kasno, 2003).

B. Deksametason

Kegunaan kortikosteroid pada gangguan fungsi adrenal merupakan suatu fungsi kemampuan mereka untuk menekan respons inflamasi dan imun. Pada kasus dengan respons inflamasi atau imun, penting dalam mengontrol proses patologis, terapi dengan kortikosteroid dapat berbahaya, tetapi dipertimbangkan untuk mencegah kerusakan yang tidak dapat diperbaiki dari suatu respons inflamasi jika digunakan dalam hubungannya dengan terapi khusus untuk proses penyakit tersebut (Katzung, 2002).

Kortikosteroid seperti deksametason bekerja dengan cara mempengaruhi kecepatan sintesis protein. Molekul hormon memasuki sel jaringan melalui membran plasma secara difusi pasif di jaringan target, kemudian bereaksi dengan reseptor protein yang spesifik dalam sitoplasma sel jaringan dan membentuk kompleks reseptor steroid. Kompleks ini mengalami perubahan konformasi, lalu bergerak menuju nukleus dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini menstimulasi transkripsi RNA dan sintesis protein spesifik. Induksi sintesis protein ini merupakan perantara efek fisiologik steroid (Suherman, 2007).

Pada distribusinya, khususnya melalui peredaran darah, obat yang telah melalui hepar bersamaan dengan metabolitnya disebarkan secara merata ke seluruh jaringan tubuh. Melalui kapiler dan cairan ekstrasel (yang mengelilingi jaringan) obat diangkut ke tempat kerjanya di dalam sel (cairan intrasel), yaitu organ atau otot yang sakit. Tempat kerja ini

hendaknya memiliki penyaluran darah yang baik karena obat hanya dapat melakukan aktivitasnya bila konsentrasi setempatnya cukup tinggi selama waktu yang cukup lama (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2007).

C. Pengaruh Deksametason Terhadap Gambaran Histologi Hepar

Deksametason merupakan glukokortikoid sintetis yang memiliki efek antiinflamasi, efek immunosupresan yang digunakan untuk mengobati berbagai kondisi peradangan (Pragda, 2012).

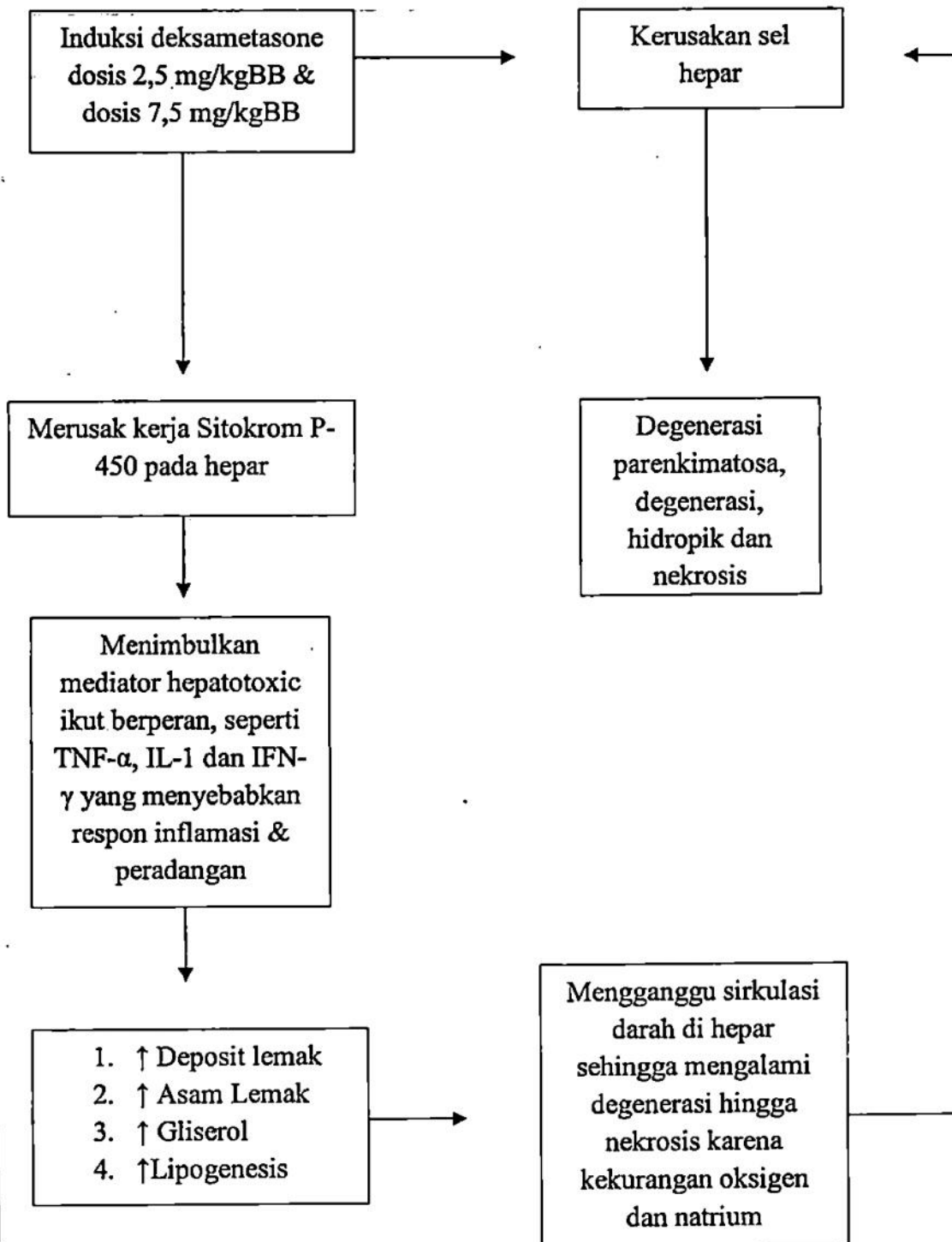
Di hepar deksametason akan melewati vena porta yang selanjutnya akan ke sinusoid dan akhirnya sampai ke vena centralis. Hepar akan memetabolisme hampir setiap zat-zat setiap obat-obatan yang masuk (O'brein, 2013).

Pada saat terjadi kerusakan sel hepar yang disebabkan oleh deksametason, beberapa mediator hepatotoxic juga ikut berperan, seperti TNF- α , IL-1 dan IFN- γ yang menyebabkan respon inflamasi dan peradangan yang dapat merubah gambaran histologi sel hepar (Eliott, 2013).

Deksametason yang masuk kedalam sirkulasi darah dalam hepar juga dapat meningkatkan kadar glukosa darah dapat menimbulkan perubahan gambaran sel hepar disebabkan karena merangsang pelepasan insulin dan menghambat masuknya glukosa ke dalam sel otot, serta dapat juga merangsang lipase yang sensitif yang menyebabkan lipolisis sehingga hasil akhirnya adalah peningkatan deposit lemak, lipogenesis, peningkatan pelepasan asam lemak dan gliserol ke dalam darah. Peningkatan asam

lemak yang dimobilisasi dari jaringan adiposa dapat dipicu oleh glukokortikoid, selain itu peningkatan produksi glukosa dalam hepar diikuti terjadinya katabolisme protein. Lipogenesis yang berlebihan menyebabkan sintesis apoprotein terhambat sehingga terjadi disagregasi ribosom dan penurunan sintesis protein yang berakibat pada kegagalan produksi ATP. Tanpa ATP sel tidak mampu melaksanakan fungsi vitalnya yang mengakibatkan kegagalan pompa membran sel, sehingga Na^+ dan air intraseluler bertambah dan kadar K^+ berkurang. Hal ini menyebabkan denaturasi protein sel dan penurunan pH intrasel, sehingga keadaan asam ini menyebabkan kromatin terlipat atau menggumpal yang merupakan salah satu perubahan inti tipikal yang disebut piknosis (Katzung, 2002).

D. Kerangka Konsep



E. Hipotesis

Deksametason dosis 2,5 mg/kgBB dan dosis 7,5 mg/kgBB akan menyebabkan perubahan bentuk pada sel hepar secara histologi yang ditandai dengan adanya beberapa perubahan patologis yaitu degenerasi parenkimatososa, degenerasi, hidropik, dan nekrosis.