

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Hepar

a. Gambaran Umum

Hepar adalah organ terbesar pada tubuh manusia, memiliki bobot sekitar 1200-1500 gram atau kurang lebih 1/50 dari total berat tubuh manusia. Pada bayi relatif lebih besar yaitu mencapai 1/18 dari berat lahir. Hal ini dikarenakan lobus sinistra yang besar. Hepar dilindungi oleh tulang rusuk pada kuadran kanan atas, batas atas diperkirakan setinggi puting. Hepar memiliki 2 lobus secara anatomis, lobus kanan lebih besar 6 kali lipat daripada lobus kiri. Lobus kanan dan kiri dipisahkan oleh lipatan peritoneum yang disebut ligamentum falciformis pada bagian depan, dan dipisahkan oleh fissura yang disebut ligamentum venosum pada bagian belakang, dan ligamentum teres pada bagian bawah (Beuers, 1997).

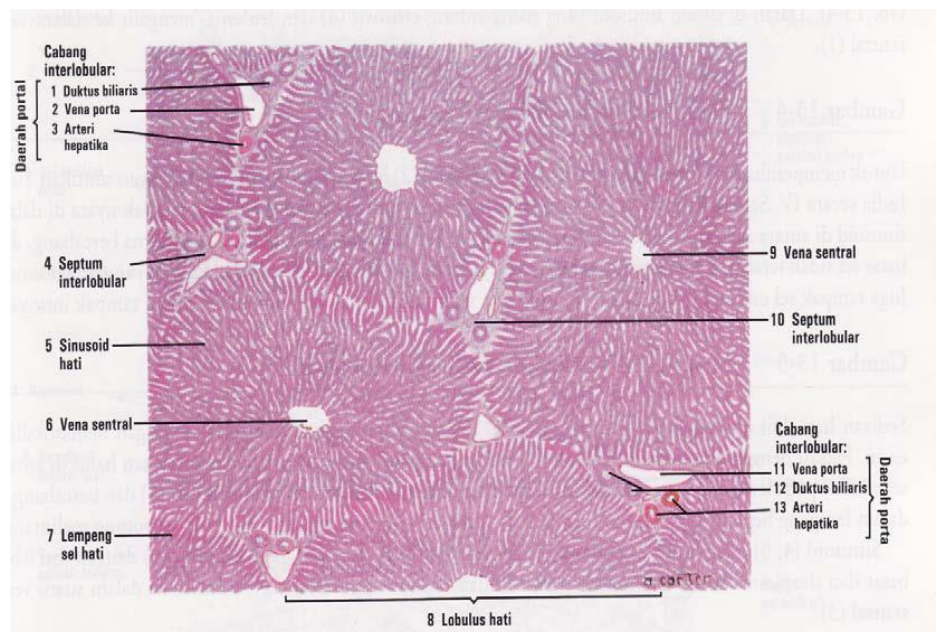
Secara anatomis, hepar terbagi menjadi empat lobus dengan lobus utamanya adalah lobus dekstra dan lobus sinistra, dan lobus yang lainnya adalah kuadratus dan lobus kaudatus (Allen, 2002).

Hepar terletak di lokasi yang sangat strategis. Semua nutrien dan cairan yang diserap di usus masuk ke hati melalui vena porta

hepatitis, kecuali produk lemak kompleks, yang diangkut pembuluh darah limfe (Eroschenko, 2010).

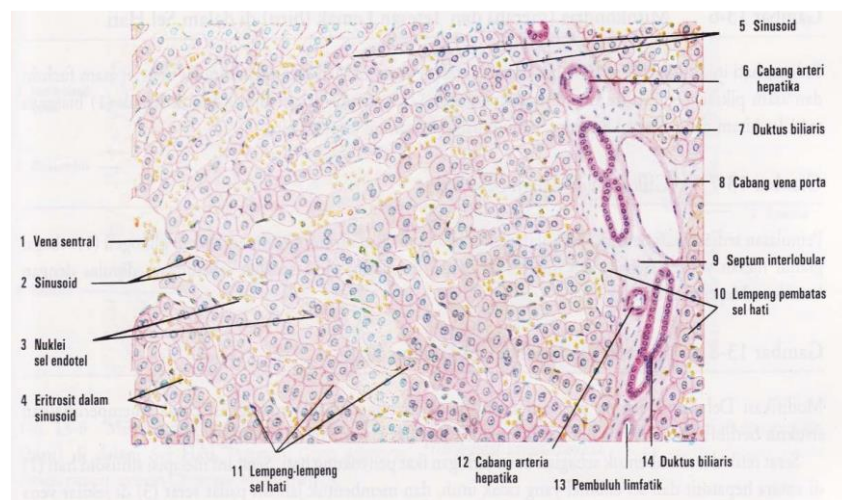
b. Histologi Hepar

Hepar terdiri atas unit-unit heksagonal yaitu lobulus hepaticus. Di bagian tengah setiap lobules terdapat sebuah vena sentralis, yang dikelilingi secara radial oleh lempeng sel hati (lamina hepatocytica), yaitu hepatosit, dan sinusoid ke arah perifer. Di sini, jaringan ikat membentuk kanalis porta atau daerah porta (spatium portale), tempat terdapatnya cabang-cabang arteri hepatica, vena porta hepatis, duktus biliaris, dan pembuluh limfe. Pada manusia dapat ditemukan tiga sampai enam daerah porta setiap lobules (Eroschenko, 2010).



Gambar 1. Gambaran Hati Primata (Mescher, 2009)

Hepatosit tersusun secara radier, seperti susunan batu bata pada dinding yang tersusun dari perifer lobulus ke pusatnya, dan beranastomosis secara bebas dengan membentuk struktur yang menyerupai labirin dan busa. Setiap hepatosit dipisahkan oleh celah sinusoid yang tersusun melingkar. Kapiler sinusoid adalah pembuluh darah yang lebar yang tidak teratur, dan hanya terdiri atas lapisan tidak utuh dari endotel berfenestra. Terdapat celah Disse sebagai celah tempat berkontakannya masing-masing permukaan hepatosit dan kapiler sinusoid. Pada saat berkontak dengan sesama hepatosit, akan terbentuk suatu celah tubular di antara kedua sel yang disebut kanalikulus biliaris (Mescher, 2009).



Gambar 2. Lobulus Hati (Eroschenko, 2010)

Hepatosit memiliki satu atau dua inti bulat dengan suatu atau dua anak inti. Sebagian intinya poliploid, yaitu mengandung perkalian genap dari jumlah kromosom haploid. Hepatosit

memiliki banyak retikulum endoplasma baik yang halus maupun kasar. Retikulum endoplasma yang kasar membentuk agregat yang tersebar dalam sitoplasma, dan agregat ini disebut badan basofilik. Retikulum endoplasma halus merupakan sistem labil yang segera bereaksi terhadap molekul yang diterima hepatosit (Mescher, 2009).

Sinusoid hati adalah saluran darah yang melebar dan berkeluk-luku, dilapisi oleh lapisan tidak utuh sel endotel berfenestra (endotheliocytus fenestratum) yang juga menunjukkan lamina basalis yang berpori dan tidak utuh. Sinusoid hati dipisahkan dari hepatosit di bawahnya oleh spatium perisinusoideum (Disse) subendotelial sehingga zat makanan yang mengalir dalam sinusoid memiliki akses langsung melalui dinding endotel yang tidak utuh dengan hepatosit. Selain sel endotel, sinusoid hati juga mengandung makrofag, yang disebut sel Kupffer (Macrophagocytus stellatus), terletak di sisi luminal sel endotel (Eroschenko, 2010).

c. Fungsi Hepar

Menurut Hall (2008), hati memiliki beberapa fungsi yaitu metabolisme karbohidrat yang menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis dan membentuk senyawa kimia penting. Selain itu hepar juga memetabolisme lemak dengan

cara mengoksidasi asam lemak, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, dan membentuk lemak dari protein dan karbohidrat. Hepar juga mampu memetabolisme protein dengan cara deaminasi asam amino, pembentukan ureum, pembentukan protein plasma dan interkonversi asam amino, serta membentuk senyawa lain dari asam amino. Hepar juga menyimpan vitamin, besi dalam bentuk ferritin dan membentuk zat-zat untuk koagulasi darah, mengeliminasi obat-obatan, hormon dan zat lain.

d. Gangguan Fungsi Hepar

Gangguan fungsi hepar dapat diklasifikasikan menjadi gangguan fungsi akut dan gangguan fungsi kronis. Gangguan fungsi akut jika terjadi kurang dari 6 bulan dan disebut kornis jika terjadi lebih dari 6 bulan. Ada satu bentuk gangguan hepar yang disebut fulminan, di mana awal timbulnya penyakit hingga kegagalan hepar yang berakibat kematian dalam waktu kurang dari 4 minggu. Gangguan fungsi hepar sering dikaitkan dengan penyakit tertentu. Beberapa penyebabnya antara lain adalah infeksi (hepatitis), zat-zat toksik/obat-obatan, genetik atau keturunan seperti: *hemochromatosis*, gangguan imunologis seperti: hepatitis autoimun dan neoplasma (*hepatocellular carcinoma*) (Anonim, 2007).

e. Kematian Sel Hepar dan Regenerasi

Kematian sel hepar dapat dibagi menjadi dua yaitu apoptosis dan nekrosis. Sekilas kedua kematian sel ini terlihat sama, namun sebenarnya berbeda.

Nekrosis adalah kematian sel dengan karakteristik hilangnya integritas dari membran plasma sehingga sel tersebut mengeluarkan produk-produk yang akan memicu respon inflamasi. Selain itu pada nekrosis organel dari sel tersebut juga ikut rusak dan tampak kromatin yang piknotik. Tidak lama setelah nekrosis akan banyak sel-sel radang yang menyebuk sel tersebut akibat picuan dari produk-produk pemicu inflamasi.

Sedangkan apoptosis adalah kematian sel dimana terjadi kerusakan pada sel namun organel di dalamnya masih utuh dan hanya mengeluarkan sedikit produk-produk yang memicu inflamasi. DNA akan terfragmentasi namun tidak hancur. Pada sebuah eksperimen sel yang distimulasi penuh dengan apoptosis akan menyebabkan gangguan hati fulminan. Apoptosis sendiri sering dijumpai pada kasus hepatitis alkoholik.

Regenerasi sel akan bereaksi jika hepar membutuhkannya. Sitokin akan merangsang sel Quiescent untuk membentuk hepatosit baru dengan melakukan replikasi DNA. Regenerasi bisa berlangsung cepat seperti yang dapat dilihat setelah hepatektomi parsial.

Jika hepatosit rusak sehingga fungsi ini terganggu, hepatosit bisa diturunkan dari sel saluran empedu yang disebut sel oval (Beuers, 1997).

Setelah terjadinya jejas, sinyal awal untuk replikasi hepatosit berasal dari sel nonparenkimal, yaitu sel kupffer dan sel endotel sinusoid hati yang akan memproduksi TNF- α dan IL-6 setelah distimulasi oleh lipopolisakarida (LPS) dan sitokin turunan usus halus yang dialirkan melalui vena porta. Faktor pertumbuhan yang penting dalam proses regenerasi hati, seperti *hepatic growth factor* (HGF), dilepas dari simpanannya di matriks hati dan disekresikan oleh sel stelata hati (HSCs), sedangkan *epidermal growth factor* disekresikan ke darah portal oleh sel epitel usus halus proksimal dan kelenjar saliva. Proses regenerasi tersebut dibantu oleh faktor lainnya seperti triiodothyronine (T3), insulin, dan norepinephrine yang penting dalam proses regenerasi hati

f. Perlemakan Hati

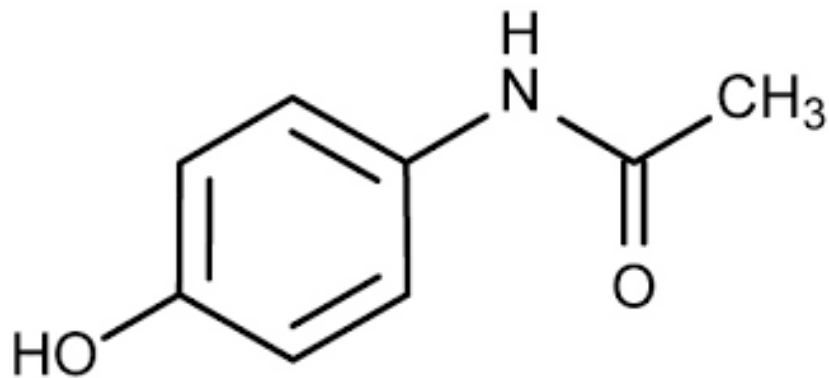
Perlemakan hati terjadi bila jumlah lemak sebanyak 5 % dari berat hati atau mengenai lebih dari separuh jaringan hati. Perlemakan hati dapat menyebabkan kerusakan hati dan sirosis hati. Hal ini dapat terjadi karena alkohol (*alcoholic steatohepatitis*), atau bukan karena alkohol (*non-alcoholic*

steatohepatitis) misalnya karena resistensi insulin, obesitas dan sindrom metabolik (Anonim, 2007).

2. Parasetamol

a. Definisi Parasetamol

Parasetamol (nama internasional digunakan di Eropa) dan Asetaminofen (nama internasional digunakan di Amerika) adalah dua nama resmi dari campuran dari nama kimia N-asetil-para-aminofenol (Jozwiak-Bebenista dkk, 2014).



Gambar 3. Struktur Kimia Parasetamol

Sumber: <http://kimia.upi.edu/>

b. Farmakokinetik Parasetamol

Parasetamol diberikan per oral. Absorpsi dari parasetamol tergantung dari kecepatan pengosongan lambung. Kadar puncak biasanya tercapai pada waktu 30-60 menit. Parasetamol sedikit terikat oleh protein plasma dan sebagian dimetabolisme oleh enzim mikrosomal hati dan diubah menjadi parasetamol sulfat

dan glukoronida yang secara farmakologi tidak aktif. 5 % dari parasetamol diekskresi secara utuh. Metabolit minor yang disebut NABQI (N-Asetilbenzokuinoneimin) penting dalam dosis besar karena toksisitasnya terhadap hepar dan ginjal. Waktu paruh sekitar 2-3 jam dan relatif tak dipengaruhi oleh fungsi ginjal (Katzung, 1997).

c. Farmakodinamik Parasetamol

Efek analgesik dari parasetamol mirip dengan golongan salisilat yang menghilangkan rasa nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang juga sama seperti salisilat. Efek antiinflamasinya sangat lemah sehingga tidak digunakan sebagai antireumatik. Parasetamol merupakan agen penghambat biosintesis prostaglandin yang lemah. Efek iritasi, erosi, dan perdarahan lambung tidak terlihat pada parasetamol, demikian juga gangguan pernafasan dan keseimbangan asam-basa (Ganiswara, 1998).

3. Insidensi Kerusakan Hepar Akibat Parasetamol

Parasetamol adalah salah satu obat yang paling sering digunakan untuk percobaan bunuh diri atau kecelakaan dengan meminumnya secara overdosis (Priyanto, 2010). 51 % dari gagal hepar dari tahun 1998-2003 pada penelitian *multi-center*, diakibatkan oleh parasetamol

(Larson dkk, 2005 cit Pan, 2009). CDC (*Central of Disease Control*) memperkirakan terdapat 1600 kasus gagal hepar di US dan penyebab utamanya adalah parasetamol (Pan, 2009). Selain itu hepatotoksisitas akibat parasetamol juga merupakan etiologi yang paling sering di dunia dalam menyebabkan gagal hepar akut (Craig dkk, 2013).

4. Patogenesis Kerusakan Hepar

Kerusakan sel hepar akibat obat disebut juga dengan gagal hepar akut (*acute liver failure*) sangat jarang sekali diakibatkan oleh obat itu sendiri, biasanya disebabkan oleh metabolit toksik. Enzim yang memetabolisme obat tersebut mengaktifkan obat tersebut sehingga obat tersebut memproduksi metabolit yang elektrofilik. Hasil akhirnya adalah kematian hepatosit dikarenakan oleh kegagalan pompa kalsium pada membran sel dan fungsi mitokondria yang tertekan (Beuers, 1997).

Obat yang menyebabkan kerusakan hepar seperti parasetamol biasanya akan memiliki efek dalam waktu beberapa hari dan akibat langsung dari sifat hepatotoksik obat tersebut atau metabolitnya. Dosis lebih dari 150-200 mg/KgBB (anak) atau 7 gram total (dewasa) dianggap potensial toksik (Priyanto, 2010).

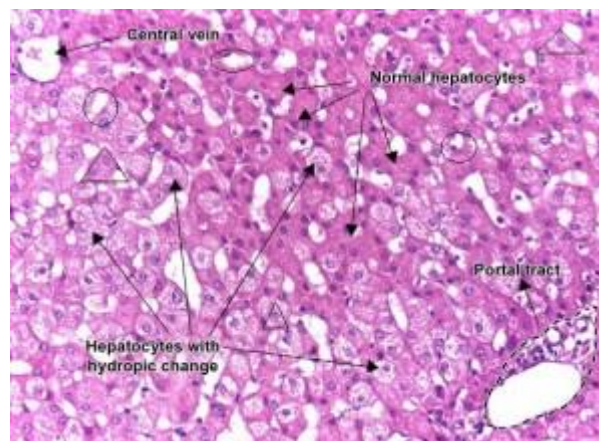
Patogenesis kerusakan hepar akibat parasetamol biasanya melibatkan metabolit yang menimbulkan respon imun atau langsung mempengaruhi biokimia dari sel tersebut yang berujung pada kematian

sel. Pada kasus lain kadang tidak dijumpai kematian sel namun bermanifestasi sebagai hepatitis (Kaplowitz, 2011).

Derajat kerusakan hepar dengan melihat 40 hepatosit di zona sentral (zona 3) di sekitar vena sentralis dan diukur menggunakan skor Manja-Roenigk seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Kriteria Penilaian Manja-Roenigk (Asri, 2016)

Tingkat Kerusakan	Skor Manja-Roenigk
Normal	1
Degenerasi Parenkim	2
Degenerasi Hidropik	3
Nekrosis	4



Gambar 4. Bentuk Kerusakan Hepar

5. Virgin Coconut Oil (VCO)

VCO berasal dari buah kelapa (*Cocos nucifera L.* famili *Areaceae*). Kelapa tumbuh di daerah pantai dengan produsen utama Filipina dan Indonesia. Kelapa merupakan pohon yang memiliki kegunaan di setiap bagiannya. Bagian yang paling banyak digunakan adalah daging buah (endosperma). Daging buah kelapa dapat langsung dikonsumsi dan

dapat pula dikeringkan menjadi kopra yang dapat diolah lebih lanjut (Kocchar, 1981).

a. Definisi VCO

VCO merupakan ekstrak minyak kelapa murni yang diolah dengan teknologi yang higienis, alami, tidak menggunakan pemanasan dan bahan pengawet. VCO memiliki banyak manfaat, salah satunya adalah pada kesehatan yang didapat dari vitamin dan antioksidan (Selangor dkk, 2012).

VCO merupakan salah satu dari tiga macam minyak kelapa. Jenis minyak kelapa yang lain adalah minyak kelapa industri yang dibuat dengan proses RBD (*refining, bleaching, deodorizing*) dan minyak klentik yang dibuat pada industri rumah tangga secara tradisional (Darmoyuwono, 2006).

b. Proses pembuatan VCO

Air kelapa yang segar ditambahkan dengan air suling dengan perbandingan 1:1. Di setiap 1 liter campurannya, 2 gram ragi *baker* ditambahkan sebagai perantara fermentasi. Campuran dibuat homogen dengan cara mencampurkannya dengan teliti. Setelah itu campuran dibiarkan selama 36 jam dalam suhu ruangan. Setelah lapisan minyak dan air terpisah, bagian atas dari lapisan minyak dituang. Minyak yang didapat disimpan dan dijaga dalam keadaan dingin (Selangor dkk, 2012).

c. Kandungan VCO

Diperkirakan kandungan VCO tiap satu sendok makan atau sekitar 14 gram adalah seperti pada tabel 3:

Tabel 3. Kandungan VCO (Setiaji, 2005)

No	Senyawa	Jumlah
1	Kalori	124 Kkal
2	Lemak jenuh	12,5 gram
3	Lemak tak jenuh ganda	1 gram
4	Lemak tak jenuh tunggal	0,5 gram
5	Asam Kaprilat	8,86 %
6	Asam miristat	19,97 %
7	Asam kaprik	6,17 %
8	Asam palmitat	7,84%
9	Asam laurat	50,83 %
10	Asam stearat	3,06 %
11	Polifenol	80 mg/dl
12	Tokoferol	0,1 mg

d. Manfaat VCO

VCO mengandung asam laurat yang menurut penelitian terbukti bahwa asam laurat dalam tubuh manusia akan diubah menjadi monolaurin dan berpotensi membunuh virus, bakteri, cendawan, dan protozoa sehingga dapat menanggulangi serangan virus seperti HIV, herpes, influenza, dan berbagai bakteri lainnya. Asam laurat merupakan asam lemak rantai sedang/*medium chain fatty acid (MCFA)* berfungsi meningkatkan metabolisme dalam tubuh sehingga dapat menambah energi dan dapat mengontrol berat badan. Penelitian sejak tahun 1982 telah menghasilkan produk VCO yang telah dibuktikan secara ilmiah bahwa asam laurat dapat

menanggulangi penyakit diabetes, kolesterol, hepatitis C, jantung koroner, osteoporosis, maag, ambeien, dan lain sebagainya. Selain itu berdasarkan penelitian lain juga ditemukan bahwa asam laurat dapat memulihkan kesehatan seseorang (Setiaji, 2005).

Selain itu juga ada asam palmitat yang sering ditemukan pada buah-buahan jenis kelapa. Asam palmitat dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada tikus percobaan dengan mengaktivasi GPR40 atau reseptor untuk asam lemak yang kemudian membantu untuk pengeluaran insulin (Syed, 2018).

Asam kaprilat pada VCO juga menghambat transkripsi gen IL-8 pada Caco-2 sel sehingga dapat mengurangi inflamasi. Asam kaprilat sendiri sering digunakan pada pasien penyakit *chron's* dan *short bowel syndrome* (Hoshimoto, 2002).

Asam kaprik pada VCO menurut penelitian Murzyn (2010), dapat menghambat pertumbuhan hifa pada *Candida albicans*, dan juga mengurangi adhesi dari candida dan formasi biofilm sehingga menghambat pertumbuhan filamen pada *Candida albicans*.

Asam stearat adalah asam lemak rantai sedang dimana penggunaannya tidak menyebabkan peningkatan kolesterol plasma karena asam stearat sendiri langsung dikonversi menjadi asam oleat (Bonanome, 1992).

VCO juga mengandung zat-zat antioksidan seperti tumbuhan lainnya. Zat-zat tersebut antara lain tokotrienol, tokoferol, flavonoid dan polifenol. Zat-zat tersebut berfungsi sebagai agen untuk menghambat oksidasi sel-sel pada tubuh manusia dengan zat-zat radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan pada tubuh bahkan menyebabkan kanker (Poladian, 2012).

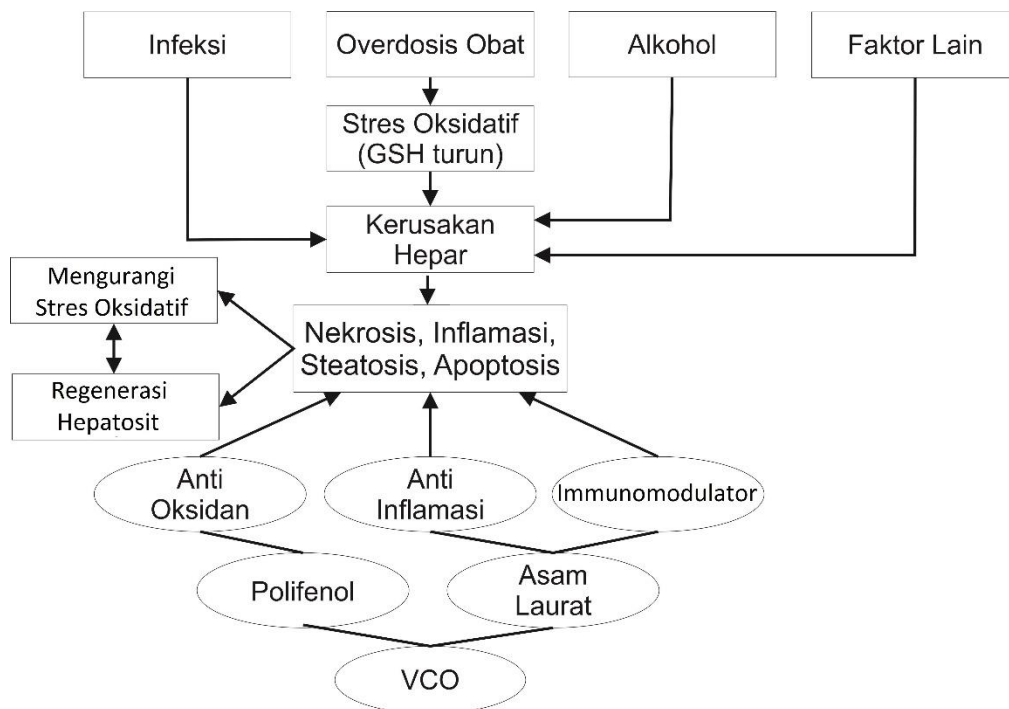
6. Manfaat VCO terhadap Hepar

Kandungan asam lemak utama dalam VCO adalah asam laurat yang termasuk MCFA, dimana MCFA dapat diserap usus secara cepat dan tanpa enzim lipase pankreas. Setelah itu MCFA tidak dikemas dalam bentuk lipoprotein sebagaimana lemak pada umumnya, melainkan langsung dibawa ke hepar melalui vena porta (Dayrit, 2013).

VCO juga memiliki senyawa polifenol yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan immunomodulator pada hepar. Pada keadaan normal terdapat *glutathione* (GSH) yang merupakan agen antioksidan endogen dan akan memegang peran penting terhadap pengelolaan protein dan lipid pada hepar. Namun pada keadaan toksisitas di mana terdapat NABQI sebagai metabolit, GSH akan mengoksidasi metabolit tersebut menjadi GSSH (GSH teroksidasi). Pada keadaan ini kadar GSH pada hepar semakin sedikit dan peran GSH diambil-alih oleh antioksidan yang lain di hepar termasuk VCO (Zakaria dkk, 2011).

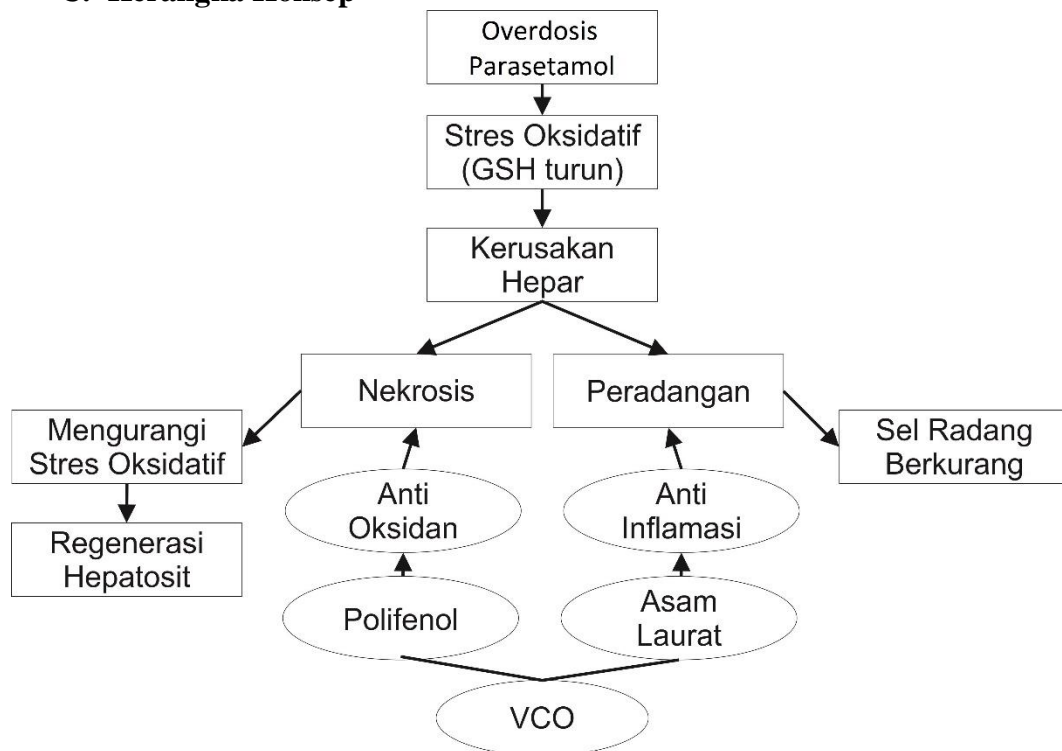
Penelitian dari Arunima (2012) membuktikan bahwa VCO secara menguntungkan juga memodulasi metabolisme lemak pada hepar dengan cara mengatur degradasi dan sintesis dari lemak tersebut. Hasil tersebut diduga dipengaruhi oleh komponen aktif dari VCO yang tidak tersaponifikasi.

B. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Pemberian VCO dapat memperbaiki kerusakan hepar akibat induksi parasetamol pada tikus wistar yang ditunjukkan dengan gambaran histologis yang lebih baik.