

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hati

Unit fungsional dasar hati adalah lobulus hati, yang berbentuk silindris dengan panjang beberapa milimeter dan berdiameter 0,8 sampai 2 milimeter. Hati berisi 50.000 sampai 100.000 lobulus. Lobulus hati terbentuk mengelilingi sebuah vena sentralis yang mengalir ke vena hepatika dan kemudian ke vena cava. Lobulus sendiri dibentuk terutama dari banyak lempengan sel hati yang memencar secara sentrifugal dari vena sentralis seperti jeruji roda. Masing-masing lempengan hati tebalnya satu sampai dua sel, dan diantara sel yang berdekatan terdapat kanalikuli biliaris kecil yang mengalir ke duktus biliaris di dalam septum fibrosa yang memisahkan lobulus hati yang berdekatan. Pada bagian dalam septum terdapat vena porta kecil yang menerima darah terutama dari vena saluran pencernaan melalui vena porta. Dari vena ini darah mengalir ke sinusoid hati dan bercabang yang terletak di antara lempengan hati dan kemudian ke vena sentralis. Dengan demikian, sel hati terus menerus terpapar dengan darah vena porta (Guyton and Hall, 2000).

2.2 Fungsi Hati

Hati mempunyai fungsi yang sangat kompleks, beberapa fungsi hati menurut Junquiera *et al.*, 1995; Fox, 1999; Guyton and Hall, 2006; Boyer *et al.*, 2006; dan Kuntz and Kuntz, 2008 yang penting dan perlu diketahui yaitu :

1. Fungsi Detoksifikasi

Detoksifikasi dilakukan oleh enzim melalui proses oksidasi, reduksi, hidrolisis atau konjugasi terhadap berbagai substansi yang dianggap membahayakan tubuh. Substansi-substansi tersebut akan diubah menjadi zat-zat yang secara fisiologis tidak berbahaya.

2. Fungsi Pembentukan dan Sekresi Empedu

Hati sebagai kelenjar mensekresi empedu yang dihasilkan oleh hepatosit ke dalam saluran pencernaan. Unsur utama empedu adalah air (97%), sedangkan sisanya adalah elektrolit, garam, empedu, fosfolipid, kolesterol dan pigmen empedu. Sekresi empedu sangat diperlukan untuk membantu mencerna makanan, mengekskresikan zat-zat lain yang tidak diperlukan oleh tubuh dan membawa bilirubin.

3. Fungsi Hematologi

Pada masa embrio, pembentukan komponen darah terjadi di hati. Fungsi ini berangsur-angsur akan berkurang sejalan dengan bertambahnya umur dan aktifnya sumsum tulang sebagai organ homopoesis. Proses ini akan berhenti pada saat bayi dilahirkan. Setelah dewasa, hati akan menjadi tempat pembentukan fibrinogen, prothrombin dan heparin yang berperan pada pembekuan darah.

4. Fungsi metabolisme

Fungsi metabolisme yang dimiliki hati memegang peranan yang sangat penting. Fungsi tersebut meliputi fungsi metabolisme karbohidrat, lemak, protein dan steroid. Fungsi lain hati adalah menyimpan vitamin yang larut

dalam lemak, mineral, memproduksi senyawa yang berperan pada proses koagulasi darah dan ekskresi obat-obatan serta hormon.

5. Fungsi Proteksi

Hati memiliki fungsi penting dalam pertahanan tubuh. Fungsi ini dilakukan oleh *sel kuppfer*, yaitu sel yang sangat fagositik sehingga mengangkut 99% atau lebih bakteri yang berada dalam aliran vena porta sebelum sampai di sinusoid. Jumlah *sel kuppfer* dalam sinusoid akan meningkat apabila terjadi peningkatan jumlah mikroorganisme di dalam tubuh.

2.3 Fibrosis Hati

Fibrosis hati diawali dengan proses inflamasi yang pada dasarnya merupakan proses penyembuhan akibat jejas yang berulang pada hati. Setelah terjadi jejas akut pada hati, sel-sel parenkim hati akan beregenerasi untuk menggantikan sel-sel yang mengalami nekrosis. Proses ini disertai dengan deposisi matriks ekstraseluler dalam jumlah yang terbatas (Bataller and Brenner, 2005). Penyembuhan luka, remodeling dan perbaikan jaringan adalah mekanisme protektif yang teraktivasi sebagai respon terhadap sistem tubuh. Deregulasi proses penyembuhan normal dan paparan yang berlanjut menyebabkan jejas kronis. Jika jejas berlanjut dan kemampuan hati untuk regenerasi gagal, maka hepatosit akan digantikan dengan sejumlah besar matriks ekstraseluler melalui proses fibrogenesis. Apabila keadaan ini berlanjut, maka serat fibrous akan berubah menjadi anyaman fibrous dan pada akhirnya akan terjadi fibrosis dan sirosis hati (Kisseleva and Brenner, 2008).

2.4 Tes Fungsi Hati

Pada suatu penyakit, satu atau lebih organ vital yang terganggu dapat ditentukan melalui pemeriksaan laboratorium atau dapat dilakukan diagnosis dengan pemeriksaan sendiri. Di antara berbagai tes laboratorium untuk evaluasi gangguan fungsi hati antara lain diagnosis terhadap fungsi biokimia yang spesifik seperti pengukuran aktivitas enzim (Schiff *et al.*, 2000).

Tes fungsi hati dapat diklasifikasikan sebagai berikut : tes berdasarkan sekresi dan ekskresi hati yaitu pigmen empedu dan pengeluaran zat-zat asing, tes berdasarkan fungsi biokimia hati yang berupa tes metabolisme protein, karbohidrat dan lemak, tes berdasarkan aktivitas enzim serum meliputi enzim transaminase, enzim alkali fosfatase dan enzim lainnya, dan tes berdasarkan makroskopik anatomi yaitu dengan biopsi hati (Sulaiman dkk., 1999).

Hasil tes biopsi jaringan hati sering tidak sebanding dengan tes secara biokimia karena banyak fungsi hati yang tidak mencerminkan perubahan struktur fungsi hati yang diamati secara histologis. Untuk itu dalam menentukan diagnosa fungsi hati perlu dilakukan serangkaian tes fungsi hati. Tes berdasarkan aktivitas enzim paling sering dilakukan karena lebih praktis (Sacher *et al.*, 1999).

2.4.1 Enzim Transaminase

Enzim transaminase adalah kelompok enzim yang mengkatalisa pemindahan satu gugus amino dari asam amino ke asam alfa ketoglutamat secara *reversible*. Fungsi tersebut penting untuk menghasilkan asam amino yang

diperlukan untuk sintesa protein di hati. Kelompok enzim ini adalah SGOT dan SGPT (Sacher *et al.*, 1999).

Serum glutamic oxalacetic transaminase dan *serum glutamic pyruvic transaminase* adalah enzim seluler dan didistribusikan secara luas dalam tubuh. Distribusi kedua enzim tersebut dalam sel hati berbeda. *Serum glutamic pyruvic transaminase* terdapat dalam sitoplasma sedangkan *Serum glutamic oxalacetic transaminase* 20% terdapat dalam sitoplasma dan 80% terdapat di mitokondria (Bijanti dkk., 2010). Meskipun enzim SGOT 3-4 kali lebih banyak dalam tubuh daripada SGPT, tetapi SGPT lebih spesifik untuk hati karena kadarnya sangat sedikit dipengaruhi oleh kondisi organ lain dalam serum, sedangkan SGOT juga terdapat dalam konsentrasi tinggi di organ-organ lain (Sacher *et al.*, 1999).

a. *Serum glutamic oxalacetic transaminase* (SGOT)

Serum glutamic oxalacetic transaminase atau *Aspartat Transaminase* (AST) berperan sebagai perantara reaksi antara aspartat dan asam alfa ketoglutamat. Enzim ini terdapat pada beberapa organ, terutama banyak terdapat di hati, sel otot jantung, sel otot bergaris, ginjal, otak, pankreas, pulmo, leukosit dan eritrosit (Schiff *et al.*, 2000).

Pada kasus kerusakan sel akut dari organ, enzim ini akan dikeluarkan dalam peredaran darah dari sel yang mengalami kerusakan. Peningkatan kadar enzim biasanya tampak dalam delapan jam setelah terjadi kerusakan pada sel hati. Jika paparan tersebut tidak berlanjut, maka kadar enzim dalam serum akan normal kembali dalam empat sampai enam hari (Sacher *et al.*, 1999).

Kadar normal SGOT dalam serum tikus putih (*Rattus novergicus*) berkisar 46-81 U/L (Lumley *et al.*, 1990).

b. Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)

Serum glutamic pyruvic transaminase atau *Alanin Transaminase* (ALT) memindahkan gugus amino antara alanin dan asam alfa ketoglutamat. Enzim ini yang paling banyak ditemukan di hati, meskipun ginjal, jantung dan otot rangka juga mengandung sejumlah kecil enzim ini. Keistimewaan dari SGPT adalah merupakan enzim yang relatif spesifik untuk kerusakan sel hati. Penentuan aktivitas SGPT dianggap sebagai tes yang lebih sensitif dan spesifik untuk kasus kerusakan hepatoseluler yang akut (Sacher *et al.*, 1999). Kadar normal SGPT dalam serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) berkisar 19-69 U/L (Pilichos *et al.*, 2004).

2.4.2 Bilirubin

Bilirubin merupakan produk degradasi dari hemoglobin di dalam sistem retikuloendotel oleh kerja enzim Heme Oksigenase yang terdapat pada retikulum endoplasma. Terdapat dua jenis bilirubin, yaitu bilirubin tak terkonjugasi dan bilirubin terkonjugasi. Bilirubin tak terkonjugasi disebut juga bilirubin indirek. Bilirubin indirek akan diambil oleh hati dengan suatu carrier, lalu menempel pada protein simpanan di intrasel dan mengalami konjugasi dengan gugus glukuronida oleh enzim UDP-glukuronil transferase menjadi bilirubin monoglukuronida dan bilirubin diglukuronida. Kedua bilirubin yang terakhir inilah yang disebut dengan

bilirubin terkonjugasi. Bilirubin terkonjugasi disebut juga bilirubin direk. Bilirubin direk larut dalam air sehingga dapat difiltrasi oleh ginjal dan ditemukan di urin. Setelah terbentuk, bilirubin direk akan diekskresi secara transport aktif menuju kanakuli biliaris, lalu dikeluarkan bersama cairan empedu menuju ke usus halus (Wibowo dan Johan, 2008).

2.4.3 Ikterus

Penyebab timbulnya ikterus pada penyakit hati adalah suatu pigmen yang disebut bilirubin yang berasal dari pigmen darah yang disebut hemoglobin. Penyebab timbulnya bilirubinemia dan ikterus dapat terjadi karena pembentukan bilirubin yang berlebihan, gangguan pengambilan bilirubin tak terkonjugasi oleh hati, gangguan konjugasi bilirubin dan pengurangan ekskresi bilirubin terkonjugasi dalam empedu akibat faktor intrahepatik dan ekstrahepatik yang bersifat fungsional atau disebabkan oleh obstruksi mekanik (Bijanti dkk., 2010).

Penimbunan pigmen empedu dalam tubuh menyebabkan warna kuning sampai kehijauan pada jaringan yang disebut ikterus dan ini merupakan tanda penting dari penyakit hati, saluran empedu dan penyakit darah (Soetikno, 2007). Kadar normal bilirubin direk yaitu 0 - 0.3 mg/dl dan bilirubin total yaitu 0.2 - 0.9 mg/dl (Thapa and Walia, 2007). Kadar bilirubin darah yang meningkat disebut hiperbilirubinemia yang menjadi penyebab ikterus. Kelainan ini dikelompokkan berdasar penyebab prahepatik, hepatic dan posthepatik (Mardiani, 2004).

a. Ikterus Prahepatik

Gangguan hemolitik yang disebabkan oleh anemia hemolitik atau pemecahan eritrosit yang terlalu cepat dapat menyebabkan ikterus hemolitik atau ikterus prahepatik. Pada gangguan ini peningkatan kadar bilirubin serum sebagai respon terhadap peningkatan beban heme yang tersedia untuk diuraikan. Apabila hati normal artinya mekanisme konjugasi dan ekskresi masih normal, maka peningkatan bilirubin dapat disebabkan oleh peningkatan fraksi bilirubin yang tidak terkonjugasi di dalam serum, karena hati masih mampu mengekskresi sejumlah besar bilirubin terkonjugasi. Oleh karena banyaknya bilirubin yang tidak terkonjugasi, maka hati akan mengalami kesulitan untuk melakukan konjugasi bilirubin dalam jumlah yang lebih besar dari normal (Bijanti dkk., 2010).

b. Ikterus Hepatik

Ikterus hepatic yaitu menyangkut tentang adanya peradangan atau kelainan pada hati yang mengganggu proses pembuangan bilirubin (Irwana, 2009). Penyebab tersering dari ikterus hepatic ini adalah penyakit hepatoseluler dengan kerusakan parenkim hati akibat hepatitis virus atau berbagai sirosis. Hepatitis dapat menyebabkan kerusakan dari parenkim hati, pada penyakit ini akan terjadi pembengkakan dan disorganisasi sel hati, sehingga dapat menekan dan menghambat kanalikuli serta dapat mengganggu fase metabolisme bilirubin terutama pada proses pengambilan, konjugasi dan ekskresi (Bijanti dkk., 2010).

Kerusakan dari sel parenkim hati menyebabkan gangguan aliran dari garam bilirubin dalam hati akibatnya bilirubin tidak sempurna dikeluarkan ke dalam duktus hepaticus karena terjadinya retensi dan regurgitasi. Jadi akan terlihat peningkatan bilirubin terkonjugasi dan bilirubin tidak terkonjugasi dalam serum (Soetikno, 2007).

c. Ikterus Posthepatik

Ikterus posthepatik disebabkan gangguan aliran empedu ke dalam usus halus sehingga akibatnya terjadi peningkatan bilirubin terkonjugasi dalam darah. Penyebab yang paling sering dari obstruksi ekstrahepatik adalah batu di duktus koledokus dan duktus sistikus, tumor duktus koledokus, kista duktus koledokus, tumor kaput pankreas dan sklerosing kolangitis (Soetikno, 2007). Pada penyakit ini terjadi obstruksi pada saluran empedu di luar hati. Proses konjugasi bilirubin masih berlangsung normal, tetapi ekskresi bilirubin terkonjugasi ke saluran empedu terhambat sehingga bilirubin terkonjugasi (direk) mengalir kembali ke dalam sirkulasi (plasma). Oleh karena tidak adanya bilirubin terkonjugasi yang masuk ke dalam usus maka feses menjadi pucat seperti tanah liat karena tidak mengandung pigmen yang berasal dari bilirubin dan urobilinogen urin menjadi menurun (Bijanti dkk., 2010).

2.5 *Punica granatum* Linn (Delima)

2.5.1 Klasifikasi dan Nama Lain Delima

Menurut Budka (2008), klasifikasi delima adalah sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Myrtales</i>
Famili	: <i>Lythraceae</i>
Genus	: <i>Punica</i>
Spesies	: <i>Punica granatum</i> Linn

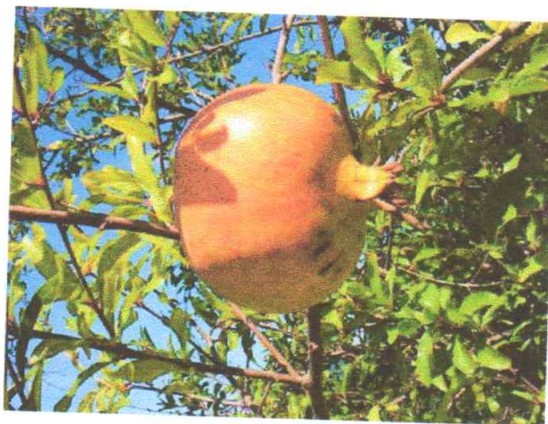
Menurut Dalimartha (2003), delima memiliki sebutan yang berbeda-beda tergantung dari daerah mana buah berasal. Beberapa nama untuk delima adalah :

Sumatera	: Glima (Aceh), Glimeu mekah (Gayo), Dalimo (Batak)
Jawa	: Gangsalan (Jawa), Dalima (Sunda), Dhalima (Madura)
Nusa Tenggara	: Jeliman (sasak), Talima (Bima), Dila dae lok (Roti) Lelo kase, rumau (Timor)
Maluku	: Dilimene (Kisar)

2.5.2 Anatomi Delima

Tanaman delima terbagi menjadi beberapa bagian yaitu: akar, batang, daun, bunga, kulit dan biji. Tanaman delima ini memiliki batang berkayu, ranting persegi dengan banyak percabangan dan berduri pada ketiak daun. Daun tanaman

ini berbentuk lonjong hingga lanset, berpangkal lancip, berujung tumpul, bertepi rata, tulang daun menyirip dengan permukaan daun yang mengkilap. Tanaman delima memiliki satu hingga lima bunga dalam tiap ranting, warna bunga merah, putih atau ungu yang berbunga sepanjang tahun. Buah delima berbentuk bulat dengan warna kulit hijau keunguan, putih, coklat kemerahan atau ungu kehitaman. Biji buah delima berjumlah sangat banyak, kecil, berbentuk bulat panjang agak pipih, keras dan berwarna merah atau putih (Lansky and Newman, 2007).



Gambar 2.1. Buah delima (Dokumentasi Pribadi)

2.5.3 Kandungan dan Manfaat Delima

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa buah delima memiliki nilai pengobatan tinggi yang dapat dimanfaatkan untuk memperkaya kasanah bahan obat. Pohon dan buah delima dapat dibagi menjadi beberapa kompartemen anatomi, antara lain biji, sari buah, kulit, daun, bunga, batang dan akar, di mana kandungan masing-masing bagian memiliki aktivitas farmakologi yang berbeda (Lansky and Newman, 2007; Jurenka, 2008).

Berbagai kandungan fitokimia telah berhasil diidentifikasi dari berbagai bagian tanaman delima. Kelompok utama fitokimia adalah *polyphenol* yang banyak ditemukan pada buahnya. *Polyphenol* delima terdiri dari *flavonoids* (*flavonols*, *flavonols* dan *anthocyanins*), *hydrolizable tannins* (*ellagitannins* dan *gallotannins*) dan *condensed tannins* (*proanthocyanins*). Fitokimia lain yang ditemukan pada delima adalah *organic acid*, *phenolic acid*, *sterols*, *triterpenoids*, *fatty acids*, *triglycerides* dan *alkaloids*. Seluruh bagian tanaman delima mengandung *polyphenol* dan memiliki aktivitas antioksidan. Pada buah delima, membran buah banyak mengandung *tannins* dan *anthocyanins* yang memiliki aktivitas antioksidan paling tinggi. *Gallic acid*, *ellagic acid*, *tannins* dan *anthocyanins* yang terkandung dalam delima dapat bertindak sebagai *scavenger* dan *chelating agent* (Seeram *et al.*, 2006).

Punicalagin merupakan salah satu senyawa *ellagitannins* yang banyak ditemukan pada selaput buah dan batang delima. *Punicalagin* yang terkandung dalam jus delima memiliki aktivitas antioksidan hingga 89%. Walaupun tidak dapat langsung diabsorpsi oleh tubuh karena ukurannya yang besar, *punicalagin* akan mengalami hidrolisis di dalam usus sebelum diabsorpsi. Proses hidrolisis yang ditandai dengan pembentukan *ellagic acid* yang stabil dalam darah hingga lebih dari enam jam setelah pemberian (Zhang *et al.*, 2009).

Berbagai pendapat tentang manfaat delima untuk kesehatan telah banyak dilaporkan dalam beberapa tahun terakhir. Delima dikenal memiliki kemampuan antimikrobia dan oleh karena itu dapat dimanfaatkan sebagai anti bakteri, virus, jamur dan parasit. Selain itu, delima juga diketahui dapat dimanfaatkan untuk

melawan berbagai jenis penyakit inflamasi, kanker, penyakit degeneratif (Lansky and Newman, 2007). Empat kandungan kimia dalam delima yaitu *ellagic acid*, *caffeic acid*, *luteolin* dan *punicic acid* telah terbukti menunjukkan aktivitas antikanker pada sel kanker prostat dan apabila dikombinasikan keempatnya maka menunjukkan aktivitas yang berlipat ganda (Seeram *et al.*, 2006). Selain itu, konsumsi buah delima pada penderita diabetes terdapat indikasi adanya efek anti oksidatif yang kuat pada serum dan makrofag (Esmailzadeh *et al.*, 2006). Pada kasus fibrosis paru, antioksidan yang dimiliki oleh delima terbukti efektif mencegah proses fibroproliferasi paru pada manusia ataupun hewan percobaan. *Polyphenol* yang terkandung dalam buah delima telah terbukti terlibat dalam proses tersebut (Cerdeira *et al.*, 2006).

Seluruh bagian tanaman delima mengandung *polyphenol* dan memiliki aktivitas antioksidan. Pada buah delima, membran buah yang mengandung banyak tannins dan anthocyanins memiliki aktivitas antioksidan paling tinggi (Seeram *et al.*, 2006). Penelitian telah menunjukkan bahwa delima dalam bentuk jus atau ekstrak memiliki aktivitas antioksidan 2-3 kali lebih kuat daripada anggur merah atau teh hijau (Gill *et al.*, 2000).

2.6 Hewan Model Fibrosis Hati

Organ hati pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang merupakan hewan model fibrosis hati ini terletak sangat dekat dengan tulang rusuk dan terdiri dari empat lobus, yaitu lateral kiri, lateral kanan, medial dan lobus kanan. Permukaan viscera berdekatan dengan lambung, duodenum, colon, jejunum dan pankreas.

Tikus putih tidak mempunyai kantung empedu. Saluran empedu bersatu membentuk saluran hati (*hepatic duct*) yang melewati pankreas. Cairan empedu dan pankreas akan masuk melalui suatu saluran umum yang kemudian masuk ke proksimal dari duodenum yang letaknya berdekatan dengan pilorus (O'Malley, 2005). Tikus putih yang dipersiapkan dengan teknik *bile duct ligation* ini merupakan hewan model yang paling cocok untuk menggambarkan fibrosis hati. Penelitian yang dilakukan terhadap tikus *Wistar* jantan dengan berat 200 sampai 250 gram dan pada mencit *Albino Swiss* jantan dengan berat 25 sampai 30 gram juga mendapatkan terjadinya gangguan fungsi hati setelah melakukan pengikatan duktus biliaris pada hewan-hewan coba tersebut (Zolner *et al.*, 2002).