

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hati

Hati merupakan kelenjar metabolik terbesar yang penting dalam tubuh, beratnya rata-rata 1500 gram atau 2,5% berat badan pada orang dewasa (Price, Sylvia Anderson, 2006). Hati mempunyai fungsi yang sangat banyak dan kompleks yang penting untuk mempertahankan hidup, yaitu :

a. Fungsi pembentukan dan ekskresi empedu

Hal ini merupakan fungsi utama hati. Hati mengekskresikan sekitar satu liter empedu setiap hari. Garam empedu penting untuk pencernaan dan absorpsi lemak dalam usus halus.

b. Fungsi metabolik

Hati berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak, protein, vitamin dan juga memproduksi energi. Hati mengubah amonia menjadi urea, untuk dikeluarkan melalui ginjal dan usus.

c. Fungsi pertahanan tubuh

Hati mempunyai fungsi detoksifikasi dan fungsi perlindungan. Fungsi detoksifikasi dilakukan oleh enzim-enzim hati yang melakukan oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat yang kemungkinan membahayakan

dan mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif. Fungsi perlindungan dilakukan oleh sel kupfer yang terdapat di dinding sinusoid hati.

d. Fungsi vaskuler hati

Pada orang dewasa jumlah aliran darah ke hati diperkirakan mencapai 1500 cc tiap menit. Hati berfungsi sebagai ruang penampung dan bekerja sebagai filter karena letaknya antara usus dan sirkulasi umum.

Hati mampu mensekresikan enzim-enzim transaminase saat selnya mengalami gangguan. Transaminase merupakan indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hati (Husadha, 1996). Enzim-enzim tersebut adalah :

a. SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*)/ ALT (*Alanine Aminotransferase*)

Enzim ini 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- 35 IU/ liter (Amirudin, 2006). SGPT lebih sensitif dibandingkan SGOT (Sacher dan McPerson, 2002). Pada tikus kadar SGPT normalnya 17,5- 30,2 U/I

b. SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*)/ AST (*Aspartat Aminotransaminase*)

Enzim ini berfungsi sebagai katalisator reaksi antara asam aspartat dan asam alfa-ketoglutarat. SGOT terdapat lebih banyak di jantung dibandingkan di hati. Enzim ini juga terdapat di otot rangka, otak dan

ginjal. Kadar normal dalam darah 10- 40 IU/ liter. Meningkatkan tajam ketika terjadi perubahan infark miokardium (Husadha, 1996). Enzim ini kurang spesifik untuk penyakit hati (Gaze, 2007).

Aktivitas enzim AST dan ALT serum meningkat pada hampir semua penyakit. Kadar yang tertinggi ditemukan dalam hubungannya dengan keadaan yang menyebabkan nekrosis hati yang luas, seperti hepatitis virus berat, cedera hati akibat toksin, atau kolaps sirkulasi yang berkepanjangan. Peningkatan yang lebih rendah ditemukan pada hepatitis akut ringan demikian pula pada penyakit hati kronik difus maupun lokal (Podolsky dan Isselbacher, 2002). Ketika sel hati mengalami kerusakan, enzim tersebut berada dalam darah, sehingga dapat diukur peningkatan aktivitasnya. Hal ini disebabkan karena kerusakan pada struktur dan fungsi membran sel hati. Apabila kerusakan yang timbul oleh radang hati hanya kecil, aktivitas ALT lebih dini dan lebih cepat meningkat dari kadar AST (Widmann, 1995).

Enzim ALT adalah enzim yang dibuat dalam sel hati (hepatosit), jadi lebih spesifik untuk penyakit hati dibandingkan dengan enzim lain. Enzim ALT sering dijumpai dalam hati, sedangkan dalam jantung dan otot-otot skelet kurang jika dibandingkan dengan AST. Aktivitasnya dalam serum meningkat terutama pada kerusakan hati dibandingkan dengan AST (Hadi, 1995). Enzim ALT berfungsi untuk mengkatalisis pemindahan amino dari alanin ke α -ketoglutarat. Produk dari reaksi transaminase adalah reversibel, yaitu piruvat dan glutamat (Giboney, 2005). Peningkatan aktivitas ALT dalam serum menjadi petunjuk yang lebih sensitif ke arah kerusakan hati karena sangat

sedikit kondisi selain hati yang berpengaruh pada aktivitas ALT dalam serum (Widmann, 1995).

Tabel 1. Jumlah relative enzim ALT pada berbagai organ

Organ	ALT (IU/l)
Liver	3000
Kidney	1200
Brain	
Spleen	150
Heart	500
Skeletal muscle	300
Smooth muscle	
Red cells	7

B. Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)

Mahkota dewa merupakan salah satu tanaman tradisional yang berasal dari Papua, namun saat ini banyak terdapat di Solo dan Yogyakarta. Sejak dahulu kerabat keraton Solo dan Yogyakarta memeliharanya sebagai tanaman yang dianggap sebagai pusaka dewa karena kemampuannya menyembuhkan berbagai penyakit. Saat ini, pengobatan dengan memanfaatkan mahkota dewa semakin dirasakan khasiatnya oleh masyarakat umum dengan petunjuk beberapa pengobat herbal (Winarto, 2003)

1. Identifikasi

Mahkota dewa termasuk pohon perdu anggota famili *Thymelaeaceae*. Tajuk pohonnya bercabang-cabang. Ketinggiannya 1,5-2,5 meter. Pohon ini

terdiri dari akar, batang, daun, bunga dan buah. Mahkota dewa bisa ditemukan ditanam di pekarangan sebagai tanaman hias atau di kebun-kebon sebagai tanaman peneduh. Asal tanaman mahkota dewa masih belum diketahui. Menilik nama botaninya *Phaleria papuana*, mahkota dewa tumbuh subur di tanah yang gembur dan subur pada ketinggian 10-1200 mdpl. (Lisdawati, 2003).

2. Morfologi

a. Batang

Batangnya terdiri dari kulit kayu. Kulit batangnya berwarna cokelat kehijauan, sementara kayunya berwarna putih. Batangnya bulat, permukaannya kasar, dan bergetah, percabangan simpodial. Diameter batang tanaman dewasa mencapai 15 cm. Percabangan batang cukup banyak. Batang ini secara empiris terbukti bisa mengobati penyakit kanker tulang (Harmanto, 2003)

b. Bunga

Bunga keluar sepanjang tahun. Letaknya tersebar di batang atau ketiak daun, bentuk tabung, berukuran kecil, berwarna putih dan harum (Lisdawati, 2003).

c. Buah

Buah mahkota dewa merupakan ciri khas dari tanaman mahkota dewa. Buah bentuknya bulat, diameter 3-5 cm, permukaan licin, dan beralur. Ketika muda warnanya hijau dan merah setelah masak. Ukurannya

bervariasi, dari sebesar bola pingpong sampai sebesar buah apel merah. Penampilannya tampak menawan dan merah menyala. Daging buah berwarna putih, berserat dan berair. Biji bulat, keras, dan berwarna coklat (Lisdawati, 2003).

d. Akar

Berakar tunggang dan berwarna kuning kecokelatan. Perbanyak dengan cangkok dan bijinya. Panjang akarnya bisa mencapai 100 cm (Harmanto, 2003)

e. Daun

Daun mahkota dewa merupakan daun tunggal. Bentuknya sekilas lonjong langsing, memanjang dan berujung lancip. Letak daun berhadapan, bertangkai pendek, bentuknya lanset atau jorong, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, pertulangan menyirip, permukaan licin, warna hijau tua, panjang 7-10 cm dan lebar 2-5 cm. Sekilas sosoknya mirip daun jambu air, tetapi lebih langsing. Teksturnya lebih liat daripada daun jambu air. Daun tua bewarna lebih gelap daripada daun muda. Permukaannya licin dan tidak berbulu. Bagian atas bewarna lebih tua daripada permukaan bagian bawah. Pertumbuhannya lebat dan panjangnya bisa mencapai 7-10 cm dan lebarnya 3-5 cm. Daun mahkota dewa termasuk bagian pohon yang paling sering dipakai untuk pengobatan. Penyakit antara lain lemah syahwat, disentri, alergi dan tumor. (Harmanto, 2003)

3. Kandungan Mahkota Dewa

Penggunaan buah mahkota dewa dalam pengobatan alternatif telah terbukti berhasil mengobati berbagai macam penyakit berbahaya seperti kanker, diabetes, asam urat, gangguan ginjal, hati, penyakit kulit, kolesterol dan sebagai obat untuk ketergantungan narkoba.

Bahkan ekstrak mahkota dewa juga dapat digunakan untuk mengatasi penyakit pada hewan piaran. Seorang ahli farmakologi dari Fakultas Kedokteran UGM dr Regina Sumastuti berhasil membuktikan bahwa mahkota dewa mengandung zat antihistamin. Zat ini merupakan penangkal alergi. Dengan begitu dari sudut pandang ilmiah, mahkota dewa bisa menyembuhkan aneka penyakit alergi yang disebabkan oleh histamin seperti biduran, gatal-gatal, salesma dan sesak napas.

Penelitian dr Regina juga membuktikan mahkota dewa mampu berperan seperti oksitosin atau sitosinon yang dapat memacu kerja otot rahim sehingga persalinan bisa berlangsung lancar. Begitu juga hasil pengujian yang dilakukan Vivi Lisdawati yang membuktikan buah mahkota dewa memiliki efek antioksidan dan antikanker (Harmanto, 2003)

Hasil penelitian Lisdawati (2002) menunjukkan bahwa daging buah dan cangkang biji mengandung beberapa senyawa antara lain alkaloid, flavonoid, senyawa polifenol, dan tanin. Golongan senyawa dalam tanaman yang berkaitan dengan aktivitas antikanker dan antioksidan antara lain adalah golongan alkaloid, terpenoid, polifenol, flavonoid dan juga senyawa resin

Dari penelitian ilmiah yang sangat terbatas diketahui bahwa tanaman mahkota dewa memiliki kandungan kimia yang kaya itu pun belum semuanya terungkap. Dalam daun dan kulit buahnya terkandung alkaloid, saponin dan flavonoid. Selain itu di dalam daunnya juga terkandung polifenol. (Harmanto, 2003)

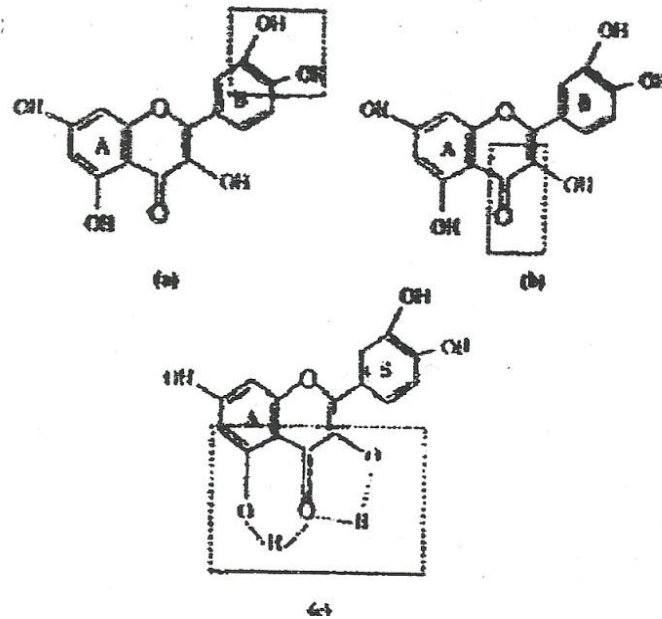


Gambar 4. Buah mahkota dewa

4. Flavonoid

Flavonoid adalah komponen fenolik yang terdapat dalam tumbuhan yang bertindak sebagai penampung yang baik terhadap radikal hidroksil dan superoksida, dengan melindungi lipid membran terhadap reaksi oksidasi yang merusak (Robinson, 1995). Flavonoid, polifenol, dan tanin merupakan senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan karena ketiga senyawa tersebut adalah senyawa-senyawa fenol, yaitu senyawa dengan gugus-OH yang terikat pada karbon cincin aromatik.

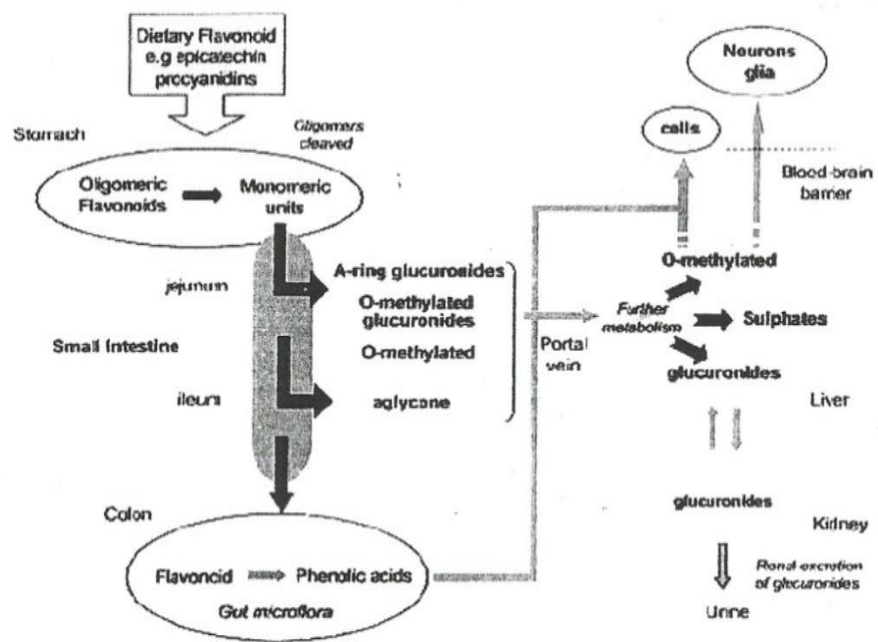
Senyawa tersebut berfungsi sebagai antioksidan yang efektif dan produk radikal bebas senyawa-senyawa ini menstabilkan secara resonansi sehingga tidak reaktif dibandingkan dengan kebanyakan radikal bebas lain (Fesenden, 2002).



Gambar 5. Struktur flavonoid berfungsi sebagai anti-oksidan (Wijoyo, 2003).

Flavonoid memiliki proses metabolismenya tersendiri dalam tubuh. Saluran gastrointestinal amat berperan penting dalam metabolisme dan konjugasi polifenol ini sebelum akhirnya memasuki hati. Ketika masuk ke lambung, struktur dari oligomer flavonoid akan terpecah menjadi unit monomerik yang lebih kecil. Kemudian sesampainya pada usus halus, unit monomerik ini akan diabsorpsi dalam bentuk *O-methylated glucuronoides*, *O-methylated* dan *aglycone* yang selanjutnya akan memasuki vena porta. Dalam vena porta selanjutnya

flavonoid akan dimetabolisme lagi dan diubah menjadi bentuk *O-methylated*, *sulphates*, dan *glucuronides*. *O-methylated* akan masuk ke dalam sel dan berfungsi melawan kematian apoptosis sel yang diinduksi oleh hidrogen peroksida. Kemampuan *O-methylated* dalam memproteksi sel berhubungan dengan kemampuannya mendonorkan atom hidrogen. Fakta inilah yang menghubungkan fungsi flavonoid dalam memproteksi kematian sel akibat induksi oksidan melalui mekanisme independen antioksidan (Spencer, 2003). Berikut gambaran metabolisme flavonoid dalam tubuh.

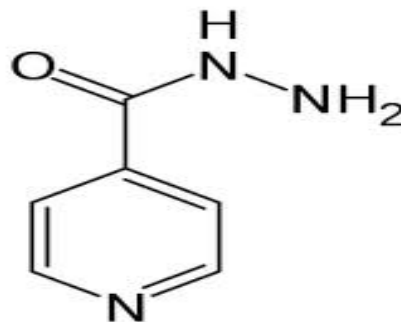


Gambar 6. Ringkasan bagan metabolisme dan konjugasi flavonoid dalam tubuh (Spencer, 2003).

C. Isoniazid (INH)

1. Mekanisme Kerja

Kerja obat ini adalah dengan menghambat enzim esensial yang penting untuk sintesis asam mikolat dan dinding sel mikobakteri. Isoniazid dapat menghambat hampir semua basil tuberkel, dan bersifat bakterisidal terutama untuk basil tuberkel yang tumbuh aktif. Obat ini kurang efektif untuk infeksi mikobakteri atipikal meskipun *M. kansasii* rentan terhadap obat ini. Isoniazid dapat bekerja baik intra maupun ekstraseluler (Katzung.1998).



Gambar 7. Struktur Isoniazid (INH)

2. Farmakokinetik

Absorpsi: oral, IM: cepat dan lengkap. Distribusi: melintasi plerenta; muncul dalam ASI; mendistribusikan ke dalam jaringan tubuh dan cairan termasuk CSF. Ikatan protein; 10% sampai 15%. Metabolisme: oleh hati terhadap isoniasid asetil dengan tingkat kerusakan genetik ditentukan oleh fenotipe asetilasi; mengalami hidrolisis lebih lanjut untuk asam asetil

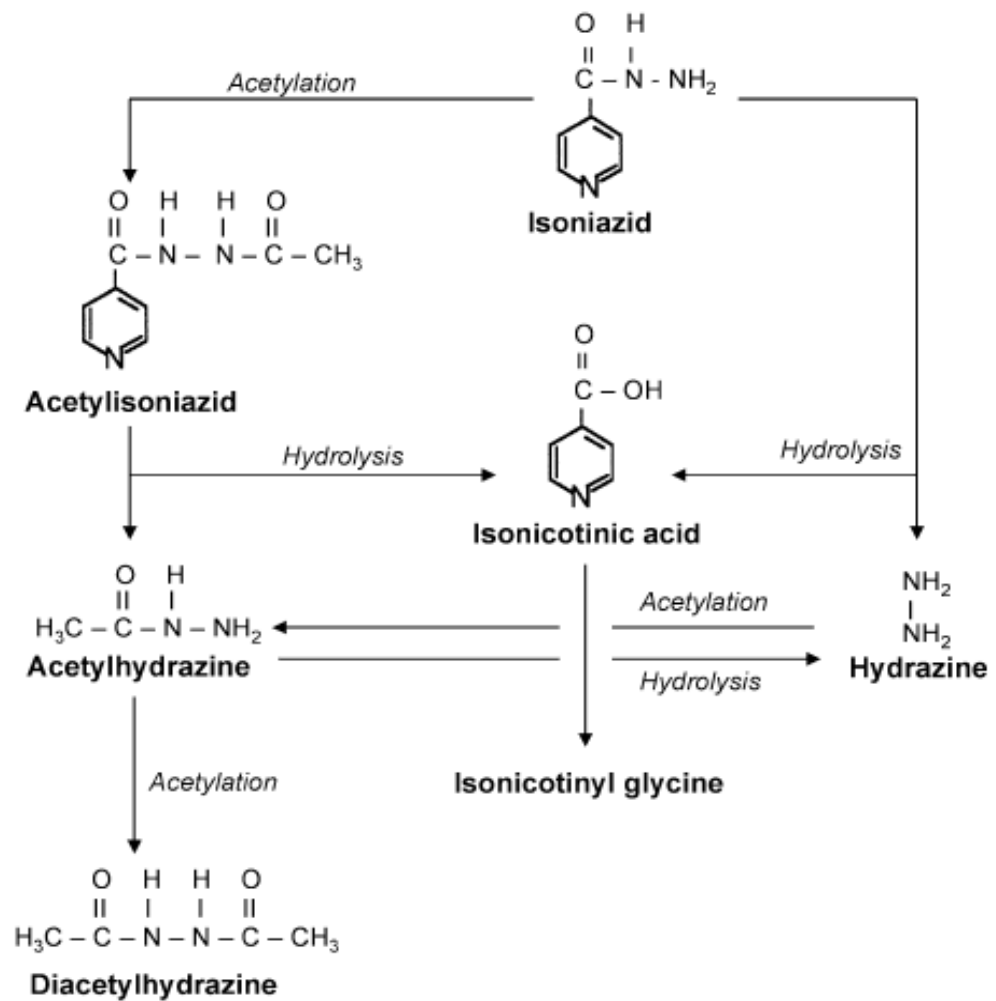
isonikotinic dan hidrazin. Waktu paruh: mungkin bisa diperpanjang pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau gangguan ginjal parah. Asetilator cepat: 30-100 menit. Asetilator lambat: 2-5 jam. Waktu puncak konsentrasi serum: oral: dalam 1-2 jam. Eliminasi: 75% sampai 95% diekskresikan dalam urin sebagai obat tidak berubah dan metabolit; jumlah kecil diekskresi dalam tinja dan saliva. Dialisis: dialisis (50% sampai 100%) (Katzung, 1998).

Metabolisme utama INH adalah asetilasi oleh enzim n-asetiltransferase 2 (NAT2) dan CYP 2E1 dan menghasilkan hepatotoksin.

Hidrazin merupakan penyebab hepatotoksisitas pada penggunaan INH. Penelitian pada mikrosom liver tikus menunjukkan bahwa terbentuk radikal NO₂ selama proses metabolisme hidrazin secara oksidasi, yang kemungkinan merupakan penyebab utama hepatotoksisitas. Penelitian menunjukkan bahwa ATDH lebih mudah terjadi dan dapat menjadi parah pada kelompok asetilator lambat. Pada asetilator lambat lebih banyak INH yang tertinggal untuk dihidrolisis langsung menjadi hidrazin serta terakumulasi sebagai asetil hidrazin yang berubah menjadi hidrazin (Tostmann, A., et.al., 2007)

Di dalam hepar, isoniazid diasetilasi menjadi *acetylisoniazid*, kemudian dihidrolisis menjadi *acetylhydrazine* dan dihidrolisis kembali membentuk *hydrazine*. Diketahui bahwa *hydrazine* merupakan metabolit toksik isoniazid yang mempunyai efek merusak sel hepar. *Hydrazine* mengaktivasi sitokrom P450 sehingga terbentuk ikatan kovalen enzim-

obat. Ikatan ini dikenal sebagai antigen oleh sel T sitolitik dan berakibat kematian sel (Tostmann dkk., 2007).



Gambar 8. Metabolisme Isoniazid (Tostmann, 2007)

3. Efek Samping

Insiden dan berat ringannya efek non terapi INH berkaitan dengan dosis dan lamanya pemberian. Reaksi alergi obat ini dapat berupa demam, kulit

kemerahan, dan hepatitis. Efek toksik ini meliputi neuritis perifer, insomnia, lesu, kedut otot, retensi urin, dan bahkan konvulsi, serta episode psikosis. Kebanyakan efek ini dapat diatasi dengan pemberian piridoksin yang besarnya sesuai dengan jumlah INH yang diberikan (Katzung,1998).

Pemakaian isoniazid untuk terapi tuberkulosis paru dapat menyebabkan kerusakan hepar karena terjadi nekrosis multilobular. Gangguan fungsi hepar diperlihatkan oleh peningkatan enzim transaminase yang terjadi pada 4-8 minggu pengobatan. Peningkatan enzim transaminase hingga 4 kali nilai normal terjadi pada 10 – 20 % pasien. Peningkatan kadar enzim ini juga dipengaruhi oleh umur penderita, dimana semakin tua penderita, maka risiko peningkatan ini semakin besar. Kerusakan fungsi hepar ini jarang terjadi pada usia di bawah 35 tahun (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

4. Dosis

Dewasa dan anak: 5 mg/kg BB/hari (4-6 mg/kg BB/hari; maksimal 300mg atau 10 mg/kg BB 3x seminggu atau 15 mg/kg BB 2x seminggu) (Katzung,1998).

Dosis toxic untuk dewasa dengan berat 70 kg adalah 30 mg/kgBB (Karthikeyan,2004). Hal ini telah dicobakan pada penelitian Amalia, 2008 pada tikus percobaanya, bahwa dengan pemberian isoniazid dengan dosis 30 mg/kgBB menimbulkan kerusakan pada sel hepar secara bermakna.

D. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*



Gambar 9. Tikus Putih

1. Klasifikasi

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Odontoceti
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>

2. Jenis

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian,

dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia, sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah dan ekskresi menyerupai manusia.

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri : albino, kepala kecil dan ekor lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhan cepat, tempramen baik, kemampuan laktasinya tinggi dan tahan terhadap perlakuan. Keuntungan utama tikus putih Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi, 2010).

3. Biologi tikus putih

Di Indonesia hewan percobaan ini sering dinamakan tikus besar. Dibandingkan dengan tikus liar, tikus laboratorium lebih cepat menjadi dewasa dan umumnya lebih mudah berkembang biak. Berat badan tikus laboratorium lebih ringan dibandingkan dengan berat tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu beratnya 35-40 gram, dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram (FKH UGM, 2006).

Berikut ini terdapat data biologis tikus putih (*Rattus sp.*), yaitu diantaranya:

Konsumsi pakan perhari	: 5 gram/100 gram BB
Konsumsi air minum perhari	: 8-11 mL/ 100 gram BB

Diet Protein	: 12 %
Ekskresi Urin Perhari	: 5,5 mL/ 100 gram BB
Lama hidup	: 2,5-3 tahun
Bobot badan dewasa jantan	: 300-400 gram
Bobot badan dewasa betina	: 250-300 gram
Bobot lahir	: 5-6 gram
Dewasa kelamin	: 50 ± 10 hari
Siklus estrus	: 21 hari
Rasio Kawin	: 1 jantan dengan 3 atau 4 betina
Jumlah kromosom	: 42
Suhu rektal	: 37,5° C
Laju respirasi	: 87 x/menit
Denyut jantung	: 300-500x/ menit

(Sumber: Smith dan Mangkoewidjojo 1988).

Anatomi Hati

Hati tikus terdiri dari empat lobus utama, separuh bergabung satu sama lain. Lobus bagian dorsal dibagi menjadi bagian lobus kanan dan lobus kiri. Lobus lateral kiri tidak terbagi dan lobus lateral kanan yang dibagi menjadi bagian anterior dan posterior. Lobus caudal terdiri dari dua lobus yaitu lobus dorsal dan ventral (Harada *et al.* 1996).

Permukaan hati tikus dilapisi oleh lapisan jaringan ikat yang liat dan tembus pandang. Hati tersusun dalam lobulus yang didalamnya mengalir darah melewati deret sel-sel hati melalui sinusoid dari daerah porta

hepatika kedalam vena sentralis tiap lobulus. Darah yang lewat sinusoid adalah campuran darah dari cabang-cabang vena porta dan arteri hepatika. Setiap lobulus hati terbangun dari berbagai komponen, yaitu sel-sel parenkim hati (hepatosit), vena sentralis, sinusoid, cabang-cabang vena porta, cabang-cabang arteri hepatika, sel Kuppfer dan kanalikuli biliaris. Sel-sel Kuppfer yang berada di dalam lumen sinusoid bertindak sebagai makrofag yang memiliki fungsi fagositik (Ganong 2003).

Hati mendapat vaskularisasi ganda, yaitu melalui vena porta dan arteri hepatika. Darah yang berasal dari saluran pencernaan dan organ abdomen termasuk limpa, pankreas, dan kantung empedu masuk melalui vena porta. Darah yang masuk mengandung berbagai nutrisi yang baru diserap dan siap untuk diproses lebih lanjut oleh hati. Selain nutrisi, pembuluh darah porta dapat menjadi jalan masuk untuk berbagai mikroorganisme dan toksin yang harus diolah, dihancurkan atau juga disimpan. Sebanyak 75-80 % darah pada organ hati tikus berasal dari vena porta. Sedangkan dari arteri hepatika mengalir sekitar 20-25 % darah yang kaya akan oksigen (Mac Lachan dan Cullen 1995).

Histologi Hati

Gambaran histologi hati tikus normal saat lahir masih mengandung cukup banyak jaringan hematopoietik. Fokus hematopoietik menghilang antara 9 dan 13 hari pasca persalinan. Untuk minggu pertama, lobulus hati tidak dapat dibedakan, tetapi pada postpartum 9 hari, hubungan dari pembuluh darah dan lobulus menjadi jelas (Harada *et al.* 1996).

Fisiologis Hati

Secara fisiologis, hati merupakan kelenjar terbesar yang memiliki fungsi kompleks yang meliputi: fungsi eksokrin (sintesis dan sekresi empedu dan kolesterol), fungsi endokrin (sintesis dan sekresi glukosa dan protein seperti albumin, globulin, fibrinogen, lipoprotein, dan prothrombin ke dalam darah); metabolisme (protein, karbohidrat, lemak, hemoglobin, obat, steroid, deiodination dari triiodothyronine, dan tiroksin); glikogenolisis (katabolisme glikogen menjadi glukosa) dan glyconeogenesis (pemeliharaan dari konsentrasi glukosa normal dalam darah); konjugasi (zat beracun, hormon steroid); esterifikasi (asam lemak bebas untuk trigliserida); penyimpanan (glikogen, lemak, zat besi, dan vitamin); detoksifikasi (berbagai racun); hematopoiesis (di dalam embrio dan saat dewasa), dan fagositosis (benda asing) (Harada *et al.* 1996).

Hepatosit pertama kontak dengan banyak asam amino, lipida, karbohidrat, vitamin, mineral, dan xenobiotik yang masuk ke hati dari hasil penyerapan bahan-bahan tersebut di saluran pencernaan. Bahan-bahan nutrisi tersebut kemudian dimetabolisme dan akhirnya didistribusikan ke darah dan sebagian ke cairan empedu. Glukosa dan asam asetoasetat adalah sumber energi utama di hati. Namun, hati juga mensintesis lipid untuk penyimpanannya. Hati memainkan peran penting di dalam metabolisme dan penyimpanan vitamin dan mineral, terutama besi, tembaga, dan zink. Hati menjadi pusat metabolisme asam empedu, mengkonversi kolesterol menjadi asam empedu, menghasilkan empedu, dan mengalirkan empedu dari hati ke usus dua belas jari. Pembentukan empedu oleh hati penting

dalam membantu penyerapan dan pencernaan nutrisi di usus (Harada *et al.* 1996).

Patologi Hati

Fungsi hati yang utama adalah melakukan detoksifikasi untuk menghindari terjadinya kerusakan seluler akibat adanya racun. Hal ini disebabkan hati menerima suplai darah sekitar 80 %, dari vena porta yang mengalir dari saluran pencernaan. Bahan-bahan toksik dari saluran cerna seperti yang berasal dari tumbuhan, fungi, dan produk bakteri akan diabsorpsi kedalam pembuluh darah portal dan ditransfer ke hati (Mac Lachlan dan Cullen 1995). Hati dapat mengalami beberapa perubahan. Kerusakan pada hati dapat bersifat *irreversible* (tetap) dan *reversible* (sementara) (Mac Lachlan dan Cullen 1995). Degenerasi merupakan kerusakan yang *reversible*, dimana sel mengalami perubahan dari struktur normalnya. Penyebab degenerasi sel bermacam-macam antara lain gangguan metabolisme, toksin, dan trauma. Apabila degenerasi sel berlangsung terus-menerus, maka dapat menyebabkan kematian sel (nekrosis) (Mac Lachlan dan Cullen 1995).

Kematian Sel Hati

Nekrosis hepatoseluler dapat ditemukan pada hati tikus yang mengalami penuaan. Morfologi yang khas adalah nekrosis koagulasi dengan sitoplasma eosinofilik dan inti karyopyknosis, karyorhexis atau karyolysis. Etiologi dari nekrosis sebagian besar tidak jelas tetapi dapat disebabkan oleh iskemia, racun, infeksi virus atau bakteri (Harada *et al.* 1996). Secara

histopatologi, nekrosis ditandai dengan adanya sel radang (leukosit). Kematian sel nekrosis dikarenakan adanya kerusakan sistem membran sel yang menyebabkan lisis dan kematian sel. Pola nekrosis hati memiliki beberapa jenis, seperti sentrilobular, midzonal atau periportal. Jika nekrosis parah dan terus-menerus, dapat menyebabkan fibrosis dan hiperplasia hepatoseluler. Hati yang demikian telah mengalami chirrosi (Harada *et al.* 1996).