II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hepar Ayam

Hepar ayam merupakan kelenjar pencernaan terbesar dalam tubuh, dengan warna kemerah-merahan, terletak pada bagian ventral rongga abdominal, terdiri dari dua lobus yaitu lobus dexter dan lobus sinester. Lobus dexter memiliki ukuran yang lebih besar dari lobus sinester, segmen lobus sinester yang lebih kecil disebut lobus quadratus dan segmen yang lebih besar dikenal sebagai lobus caudatus. Lobus dexter dan sinester dipisahkan pada bagian anterior oleh ligamentum falciforme (Sisson dan Grossman, 1964).

Sel hepar (hepatosit) merupakan sel dengan multifungsi yang komplek, misalnya ekskresi; sekresi; penyimpanan; sintesis fibrinogen, globulin, albumin dan protombin; fagositosis benda asing; detoksikasi obat yang larut dalam lipid; konjugasi zat beracun dan hormon steroid; esterifikasi asam lemak bebas menjadi trigliserida; metabolisme protein, karboidrat, lemak, hemoglobin, obat dan hemopoeisis (Dellman dan Brown, 1992).

A.1. Struktur Mikroskopis Hepar

Kapsula jaringan ikat tipis yang membungkus hepar adalah kapsula Glisson dan di dalamnya terdapat beberapa pembuluh darah kecil. Kapsula menebal di sekitar vena kafa inferior dan porta hepatis. Berkaitan dengan porta hepatis, jaringan ikat kapsula masuk ke dalam hepar. Jaringan ikat membagi parenkhim hepar menjadi lobulus, jaringan ikat ini dikenal sebagai jaringan ikat portal atau jaringan ikat interlobular (Geneser, 1994).

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

Lobulus hepar berbentuk poligonal dengan vena sentralis di pusat, setiap lobulus hepar mempunyai enam atau lebih sisinya, pada sudut-sudutnya terdapat kelompok yang terdiri dari tiga saluran yang dikenal dengan triad portal. Triad portal terdiri atas cabang vena porta, cabang arteri hepatika dan duktus biliaris. Sel-sel parenkhim hepar (hepatosit) dalam lobulus tersusun dalam deretan-deretan radier yang mengelilingi vena sentralis. Setiap deretan terdiri dari dua baris sel hepar, diantaranya terdapat kanalikuli biliaris, dan diantara deretan hepatosit terdapat sinusoid. Sinusoid dilapisi oleh sel kupffer atau makrofag hepar. Sel kupffer merupakan bagian penting dari sistem retikuloendotelial tubuh yang berhubungan dengan kemampuan imunologis (Geneser, 1994; Bajpai, 1989).

Sel-sel parenkhim hepar (hepatosit) berbentuk polihedral, dengan diameter 20 sampai 30 μm. Permukaan masing-masing hepatosit akan berbatasan dengan dinding kapiler sinusoid yang melewati ruang Disse, dengan lumen kanalikuli biliaris atau dengan sel hepar yang berdekatan. Sitoplasma dari hepatosit bersifat eosinofil dengan pewarnaan hematoxylin dan eosin karena adanya sejumlah mitokhondria dan perluasan retikulum endoplasma halus. Permukaan hepatosit ditutupi oleh glikokalik. Inti selnya besar, bulat dan terletak di tengah. Inti terlihat agak pucat dengan sedikit gumpalan kromatin dan satu atau dua nukleolus yang jelas (Geneser, 1994; Junqueira *et al*, 1977).

Sitoplasma hepatosit mengandung granula glikogen, tetes-tetes lemak, feritin atau pigmen hemosiderin. Diantara hepatosit yang bersebelahan terdapat komplek tautan (gap junction) yang memungkinkan masuknya bahan tertentu dari celah ekstra sel ke dalam hepatosit. Gap junction memiliki saluran-saluran heksagonal yang memungkinkan komunikasi intrasel. Bahan-bahan yang melintasi sitoplasma

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

hepatosit akan mengalami perubahan metabolik yang kemudian masuk ke dalam kanalikuli biliaris (Bajpai, 1989).

Mitokhondria hepatosit relatif banyak dan aparatus golgi terletak dekat kanalikuli empedu. Lisosom pada hepar banyak tersebar, ribosomnya bebas, SER dan RER cukup berkembang. Hepar mendapat vaskularisasi ganda, vena porta membawa darah penuh makanan yang diserap dari intestinum dan organ tertentu sedangkan arteria hepatika memberi darah pada hepatosit yang mengandung banyak oksigen (Dellman dan Brown, 1992).

A.2. Histopathologi Hepar

Kegagalan fungsi hepar mungkin baru terjadi setelah sebagian besar bahkan kadang-kadang mencapai 70% sel-sel parenkhim hepar mengalami kematian atau kerusakan. Kematian hepatosit (nekrosis) merupakan kerusakan akut, nekrosis hepar tidak selalu kritis karena hepar mempunyai pertumbuhan kembali yang luar biasa. Kematian sel bersama dengan pecahnya membran plasma, beberapa perubahan morfologi yang mendahului kematian sel hepar adalah edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma, disagregasi polisom, terjadi akumulasi trigliserida sebagai butiran lemak dalam sel, terjadi pembengkakan sitoplasma, penghancuran organel dan inti serta pecahnya membran plasma (Lu, 1993).

Ciri nekrosis adalah terlihatnya fragmen sel atau tidak terlihatnya sel yang disertai reaksi radang atau kollaps. Nekrosis hepatosit dapat disebabkan oleh rusaknya susunan enzim dari sel. Tampak atau tidaknya sisa hepatosit bergantung pada lamanya dan jenis nekrosis. Pada kebanyakan kerusakan kimia, hepatosit mati perlahan-lahan dan menarik lekosit. Darmawan (1994) menyatakan bahwa nekrosis

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

dapat dibagi menjadi empat berdasarkan lokasi dan luasnya, yaitu nekrosis fokal, nekrosis zonal, nekrosis masif atau sub-masif dan nekrosis anoksik.

1. Nekrosis fokal, merupakan kematian suatu hepatosit atau sekelompok kecil hepatosit dimana saja di dalam lobulus. Ukuran nekrosis fokal berbeda-beda dari hanya satu sel sampai pada daerah yang garis tengahnya 1 mm.
2. Nekrosis zonal, dapat mengenai seluruh zona lobulus. Nekrosis zonal dapat dibedakan menjadi tiga yaitu :
   - Nekrosis sentral, disebabkan oleh degenerasi atau hilangnya sel epitel dari daerah sentralobulus. Sering ditemukan pada berbagai infeksi dan keracunan kimia. Terlihat fragmen yang tidak berinti dan dikelilingi oleh eksudat, sinusoid melebar tetapi vena sentralis relatif tetap.
   - Nekrosis midzonal, sering terjadi di sekitar perlemakan hepatosit.
   - Nekrosis perifer, disebabkan oleh intoksikasi fosfor dan ferosulfat, umumnya nekrosis ini timbul bersamaan dengan radang tepi lobulus.
3. Nekrosis masif atau sub-masif

   Nekrosis sub-masif ditemukan pada nekrosis sentral, akan terjadi pembentukan jembatan jaringan nekrotik antara lobulus yang berdekatan. Nekrosis ini dapat mengenai satu atau kelompok beberapa lobulus dengan pulau-pulau jaringan hepar normal di dalamnya. Nekrosis masif ialah hilangnya seluruh sel hepar dalam lobulus, pada fase permulaan terjadi proliferasi sel-sel kupffer dan eksudat yang melakukan fagositosis. Fase selanjutnya sel darah dan eksudat yang berlebih hilang sehingga lobulus hepar menjadi kecil. Rangka retikulin utuh dan pada tingkat yang lebih lanjut menunjukkan kollaps.

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

4. Nekrosis anoksik

Biasanya pada nekrosis zonal, masif dan sub-masif tidak merusak rangka retikulin, sel kupffer atau sel mesenkhim lainnya. Pada nekrosis anoksis rangka retikulin pecah. Pada beberapa tempat yang tidak menunjukkan inti sering dikelilingi leukosit.

Senyawa toksik yang tidak dieksresikan melalui ren akan diproses oleh sel makrofag hepar atau sel kupffer. Protein, hemoglobin, mioglobin dan sitokrom oleh hepatosit akan diubah menjadi bilirubin. Bilirubin di dalam hepar yang berikatan dengan albumin akan diuraikan oleh hepatosit, yang hasil terpentingnya adalah bilirubindiglukuronida. Dalam keadaan tertentu misalnya pada keracunan Cu jumlah bilirubin yang dapat dikonjugasikan dan diekskresikan oleh hepar jauh lebih kecil daripada yang dihasilkan oleh jaringan limfoid, sehingga di dalam plasma menjadi berlebih dan menyebabkan hiperbilirubinemia atau ikterus (Subronto, 1989).

B. Mikromineral Cu

Tembaga digolongkan ke dalam mikromineral, yaitu mineral yang dibutuhkan dalam jumlah kecil. Walaupun Cu dibutuhkan dalam jumlah kecil apabila termakan dalam jumlah yang besar dapat bersifat toksik (Palar, 1994; Rasyaf, 1997; Frandson, 1993). Toksisitas yang dimiliki Cu baru akan bekerja dan memperlihatkan pengaruhnya bila logam ini telah masuk ke dalam tubuh organisme dalam jumlah besar melebihi nilai toleransi organisme terkait. Pada ternak keracunan Cu dapat bersifat akut, sub-akut dan kronis. Keracunan akut dapat diketahui dari gejala yang tampak, antara lain vomitus, salivasi, konvulsi dan kollaps yang disusul dengan kematian. Feses mengandung mukus dan berwarna hijau tua.

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

Pengamatan post mortal tampak terjadi gastroenteritis dengan kerusakan pada lien, hepar dan ren. Saat hewan mati karena keracunan, darah tampak mengalami koagulasi. Proses keracunan pada ternak bervariasi tergantung spesies (Praseno, 1994b).

Keracunan sub-akut memperlihatkan gejala-gejala kerusakan hepar, dan abdomen serta pendarahan oleh pemakaian dosis non-toksik secara berulang-ulang sehingga menimbulkan pengaruh kumulatif, karena unsur Cu sangat lamban dieliminasi dan ditimbun dalam hepar. Bila kadar Cu hepar mencapai tingkat berbahaya, Cu dilepaskan ke dalam darah hal ini akan menyebabkan hemolisis. Jenis sapi relatif tahan terhadap keracunan Cu, pada domba dosis toksik 27 ppm mampu mengakibatkan keracunan kronis dan mati dalam 10 hari, sedangkan pada ayam perlakuan 100 mg Cu setiap hari mampu menyebabkan hemolisis dan anemia (Praseno, 1994b).

Konsentrasi Cu total pada sebagian besar spesies hewan dewasa adalah 100 - 150 mg atau 1,5 - 2 ppm. Kandungan Cu dalam tubuh hewan sangat dipengaruhi oleh faktor umur, pada hewan yang baru lahir kandungan Cu lebih tinggi, ini disebabkan oleh tingginya kandungan Cu dalam hepar. Distribusi Cu dalam tubuh hewan sangat luas dan tergantung pada spesies hewan tersebut. Distribusi Cu pada domba dewasa meliputi : hepar 72 - 79%, muskulus 8 - 12%; integumentum dan rambut 9% dan tulang 2%. Sedangkan pada golongan ayam distribusinya meliputi : hepar 18 - 20%; muskulus 30 - 32%, tulang 25 - 28%; integumentum dan bulu : 25 -28%, darah 5 - 6% dan organ-organ lain sekitar 8 - 12%. Berdasarkan kandungan Cu pada organ-organ tubuh tersebut, maka dapat dibedakan tiga kelompok organ yaitu :

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

1. Organ dengan kadar Cu tinggi, meliputi : hepar, lien, tulang, dan integumen.
2. Organ dengan kadar Cu sedang, meliputi : muskulus, ren dan cor.
3. Organ dengan kadar Cu rendah, meliputi : kelenjar endokrin dan organ-organ reproduksi (Anggorodi, 1985; Praseno, 1994b).

B.1. Metabolisme Cu

Unsur Cu yang berasal dari makanan akan diabsorpsi oleh mukosa intestinal. Untuk absorpsi pada intestinum dibutuhkan asam amino sebagai fasilitator. Cu juga dapat bergabung dengan metalotionein dalam sel-sel mukosa. Metalotionein adalah molekul protein dengan berat molekul yang kecil dimana kaya akan sulfhidril sebagai tempat untuk berikatan dengan Cu. Setelah Cu diabsorpsi oleh mukosa intestinal kemudian akan masuk ke dalam aliran darah dan akan diikat oleh protein yang disebut seruloplasmin. Absorpsi Cu di dalam tubuh dapat terjadi karena kondisi asam yang terdapat di dalam ventrikulus, kandungan masa ransum dan sekresi dalam usus. Di dalam darah Cu terdapat dalam dua bentuk ion yaitu Cu^{+} dan Cu^{++} . Apabila jumlah Cu dalam dua bentuk yang terserap berada dalam jumlah normal sesuai dengan kebutuhan tubuh maka sekitar 93% dari Cu serum berada dalam seruloplasmin dan 7% lainnya berada dalam fraksi-fraksi albumin dan asam amino. Albumin mempunyai sisi spesifik untuk berikatan dengan Cu dan memiliki afinitas yang tinggi (Howel *et al*, 1987; Filov *et al*, 1993; Palar, 1994).

Tembaga serum albumin akan ditransport ke dalam jaringan-jaringan tubuh, Cu juga akan berikatan dengan sel darah merah sebagai eritrocuprein. Darah selanjutnya akan membawa Cu ke hepar. Hepar merupakan tempat penyimpanan Cu yang paling besar yang diterima dari Cu-serum-albumin. Tembaga dari hepar akan ditransport ke kandung empedu dan kemudian akan dikeluarkan kembali ke

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

intestinum untuk selanjutnya diekskresikan bersama dengan feses (Palar, 1994; Praseno, 1994b).

C. Pengaruh Cu Terhadap Hepar Ayam

Tembaga yang telah bergabung dengan albumin di dalam plasma darah akan dibawa ke hepar, selanjutnya dari hepar Cu akan dilepas ke kandung empedu, akhirnya Cu akan dikeluarkan kembali ke intestinum dan dibuang melalui feses. Seruloplasmin penting untuk homeostasis Cu dan ekskresinya dari tubuh, akan terjadi akumulasi seruloplasmin bila ekskresi Cu dibatasi atau diblok, sehingga berakibat terjadinya akumulasi Cu di dalam hepar (Linder, 1992).

Adanya akumulasi Cu di dalam hepar menyebabkan keracunan Cu, keracunan Cu dapat dibedakan dalam dua fase, yaitu : 1). Cu akan terakumulasi di dalam hepar selama hampir satu minggu, 2). terjadi hemolisis dengan kemungkinan rusaknya sel-sel hepar . Hemolisis akan dipercepat dengan hemoglobinemia dan ikterus. Hemolisis adalah pecahnya sel-sel darah merah sehingga hemoglobin terlepas ke dalam plasma. Ikterus merupakan keadaan dimana terjadi akumulasi bilirubin di dalam sistem vaskuler karena keadaan patologis yang terjadi dalam fase hepar ke intestinum, dimana membran mukosa yang tampak seperti mata, dan mulut menjadi kuning (Underwood, 1981; Frandson, 1993).

Gangguan metabolisme Cu disebabkan oleh adanya defisiensi enzim seruloplasmin, sehingga Cu serum menurun dan terjadi akumulasi Cu di dalam hepar, encephalon dan urin. Keadaan ini akan memacu terjadinya sirosis postnekrotik, degenerasi nukleus lentikularis dan lingkaran hijau pada batas luar kornea (key-Flaiser ring) (Darmawan, 1994).

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

Sirosis hepar memiliki ciri morfologis: degenerasi nekrosis dan destruksi susunan hepar normal dengan terbentuknya pseudolobulus di seluruh jaringan hepar, serta terjadi fibrosis yang merata. Pseudolobulus merupakan regenerasi yang tidak teratur, lobulus tidak memiliki susunan teratur dan tanpa vena sentralis serta segitiga Kiernan. Sirosis postnekrotik merupakan kelanjutan dari nekrosis yang disertai kollaps (Darmawan, 1994).

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)