

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hepar

Unsur struktural utama hepar adalah sel-sel hepar atau hepatosit. Sel-sel epitel ini berkelompok dalam lempeng-lempeng yang saling berhubungan. Unit struktural ini dinamakan lobulus hepar. Lobulus hepar berbentuk poligonal prismatis dengan ukuran 0,7 x 2 mm (Junqueira dan Carneiro, 1980).

Lobulus hepar disekitar vena sentralis yang bermuara ke dalam vena hepatica dan kemudian ke dalam vena cava. Lobulus ini sendiri terutama terdiri dari banyak lempeng-lempeng hepatosit yang memancar secara sentrifugal dari vena sentralis seperti jeruji roda. Setiap lempeng hepar biasanya setebal satu sampai dua sel, dan antara sel-sel yang saling berdekatan terletak kanalikuli empedu kecil yang bermuara ke dalam saluran empedu terminal yang terdapat pada septa antara lobulus hepar yang berdekatan.

Celah antara lempeng-lempeng ini mengandung sinusoid kapiler yang dinamakan sinusoid hepar. Sinusoid merupakan pembuluh yang lebar tidak teratur dan hanya terdiri dari satu lapis sel-sel endothelium yang tidak kontinyu (Junqueira dan Carneiro, 1980). Sel endotel ini mempunyai pori yang sangat besar, sebagian diantaranya hampir bergaris tengah 1 μ (Guyton, 1983).

Sel-sel endothelium dipisahkan dari hepatosit yang berdekatan oleh celah sub endothelium yang disebut Celah Disse, yang sebenarnya merupakan kolagen dan lamina basalis bebas. Akibatnya cairan darah dapat dengan mudah menembus

melalui dinding endothelium dan mengadakan hubungan yang erat dengan mikrovili yang terdapat pada permukaan hepatosit. Selain sel-sel endothelium, sinusoid-sinusoid juga mengandung sel-sel fagosit yang dinamakan sel-sel kupffer. Sel-sel ini terdapat pada permukaan terminal dari sel-sel endothelium. Sel-sel Kupffer mempunyai sifat sitologis yang khas, seperti vakuola yang jernih, lisosoma dan retikulum endoplasma granuler tersebar diseluruh sitoplasma, yang membedakan sel-sel tersebut dari sel-sel endothelium (Junqueira dan Carneiro, 1980).

Venula porta juga terdapat dalam septa, menerima darah dari vena porta. Darah dari venula ini mengalir ke dalam sinusoid hepar yang rata dan bercabang-cabang yang terletak antara lempeng-lempeng hepar, dan kemudian masuk vena sentralis. Jadi sel-sel hepar berhubungan terus-menerus dengan darah porta. Selain venula porta, arteriol ini mensuplai darah arterial ke jaringan septa dan banyak arteriol kecil juga bermuara langsung pada sinusoid hepar, paling sering bermuara ke dalam sinusoid di sekitar $\frac{1}{3}$ dari septa interlobularis (Guyton, 1983).

Sinusoid kapiler hepar mempunyai pembatas yang tidak sempurna dan memungkinkan aliran makromolekul dari lumen ke dalam sel-sel hepar dan sebaliknya. Sinusoid dikelilingi dan disokong oleh serabut retikuler halus yang penting untuk mempertahankan bentuknya. Sinusoid berasal dari tepi lobulus, diisi oleh venule, cabang-cabang terminal ke dalam sentralis (Junqueira dan Carneiro, 1980).

Komponen sitoplasma hepar antara lain adalah glikogen, merupakan suatu bentuk penyimpanan dari karbohidrat. Sel hepar menyimpan glikogen 5-8% dari

berat selnya. Glikogen dengan menggunakan mikroskop elektron tampak sebagai granula-granula. Granula-granula ini terdapat disekeliling retikulum endoplasmik halus. Granula yang berkelompok disebut partikel α yang berdiameter 90-100 nm dan granula tunggal yang sangat kecil berdiameter ± 30 nm yang disebut partikel β . Jumlah glikogen yang disimpan di dalam hati tergantung pada tingkat nutrisi dari hewan itu sendiri. Organisme tidak dapat langsung menggunakan glikogen sebagai sumber energi, melainkan harus ditransformasikan terlebih dahulu menjadi glukosa. Hati dapat mengeluarkan glukosa ke dalam aliran darah, dimana hal ini penting untuk menjaga keseimbangan konsentrasi glukosa darah (Telford and Bridman, 1995). Adanya gangguan struktural pada sel dapat mengakibatkan gangguan pada metabolisme dan mobilisasi glikogen (Himawan, 1985).

Hepar mempunyai kapasitas cadangan yang besar dan hanya memerlukan 10-20% fungsi jaringan untuk mempertahankan hidup. Hepar mempunyai kemampuan regenerasi yang mengagumkan, dimana sel yang mati akan diganti dengan jaringan hepar yang baru (Price and Wilson, 1984).

Secara umum hepar melakukan berbagai fungsi penting antara lain : sintesis makromolekul, reaksi metabolisme, sintesis dan penyimpanan energi serta pembuangan zat-zat toksik. Proses detoksikasi hepar dijalankan oleh sejumlah mekanisme antara lain : oksidasi, reduksi, deaminasi, dealkilasi, metilasi dan mekanisme lain untuk mengurangi efek farmakologi zat-zat toksik (Harrison, 1977). Berkenaan dengan fungsi hepar, hepatosit terlibat dalam berbagai fungsi antara lain : penampungan glikogen dan lemak, sintesis proten,

plasma dan fibrin, deaminasi asam amino dalam siklus urea dan detoksikasi. Selain itu hepar juga berfungsi dalam metabolisme bilirubin, sintesis garam empedu yang membantu pencernaan lipid, penampungan besi sebagai feritin dan produksi panas

B. Tinjauan Umum Tapak Dara (*V. rosea*, L.)

Vinca rosea, L. atau *Catharanthus roseus*, (L) G. Don yang nama daerahnya disebut tapak dara, adalah tanaman yang termasuk familia Apocinaceae. Tanaman ini termasuk tumbuhan perdu yang berdiri tegak, tinggi kurang lebih 75 cm, bercabang banyak, batang bergetah, duduk daun berhadapan, bentuk daun bulat 2,5-4 cm, mahkota terdiri dari 5 sepala, mengembang lebar sepanjang 5 cm, warna putih dengan mata kuning kehijauan pada tengah mahkotanya (var. *albus*), putih dengan mata merah keunguan (var. *ocellatus* atau forma *oculata*), atau “lavender pink” dengan mata merah keunguan (var. *roseus* atau forma *violacea*). Polong biji berpasangan, silinder dan bertulang, bulu halus, panjang 1,5-3,5 cm. Biji berjumlah 2, berwarna hitam, panjang 2 nm, lebar 1 nm, berkerut dan berlubang (Steenis, 1981)

Tapak dara mempunyai komposisi 30% daun, 15% akar dan 55% batang. Seluruh bagian tersebut mengandung alkaloid. Diantaranya vincristine yang banyak digunakan pada penelitian klinik (Goodman and Gilman, 1965).

Penelitian dengan menggunakan ekstrak daun tapak dara kadar 5% mampu menghambat pertumbuhan embrio ayam (Siswosudarmo, 1982). Penelitian ini dengan menggunakan ekstrak daun tapak dara kadar 10%, 20% dan 40% (kadar

yang lazim digunakan pada obat tradisional), ternyata tidak mempunyai efek sitostatik pada sumsum tulang (Ranggatabu *et al*, 1977). Penelitian lain dengan kadar 75% ternyata mampu menghambat proses spermatogenesis (Handari, 1984).

Disamping memiliki efek yang menguntungkan, senyawa-senyawa yang terkandung dalam tapak dara mempunyai efek yang merugikan yang tidak dikehendaki, antara lain : Alopecia (kerontokan rambut), mempengaruhi sumsum tulang belakang dan sistem syaraf.

Vincristine

Vincristine adalah alkaloid yang terdapat pada tapak dara. Dibutuhkan 15 ton dari daun tapak dara untuk mengisolasi dan menghasilkan 1 ons vincristine murni. Vincristine sangat penting pada terapi sinkronisasi terhadap sel kanker. Senyawa ini digunakan pada penyakit hodkin, leukimia akut pada anak-anak, pada sarkoma bronkus sel kecil maupun pada berbagai sarkoma (Walter *et al*, 1990).

Vincristine pada konsentrasi rendah menyebabkan toksisitas dengan mempengaruhi formulasi tubulus dalam proses mitosis (Walter *et al*, 1990). Vincristine berikatan dengan suatu protein yang dinamakan tubulin, sehingga terbentuk kristal yang kemudian mengalami pengendapan. Tubulin merupakan komponen utama penyusun mikrotubulus. Mikrotubulus ini berbentuk kumparan (gelendong) yang terdiri dari suatu bentuk pipa kecil, berfungsi pada proses pembelahan sel (proses mitosis). Jika pembentukan mikrotubulus mengalami gangguan karena mengendapnya protein tubulin, maka pemisahan kromosom

terhenti pada stadium metafase (Derobertis *et al*, 1977). Vincristine menghambat sintesis DNA dan RNA, sehingga menghambat sintesis protein tertentu (Goodman and Gilman, 1965).

Vincristine juga mempengaruhi aktivitas sel yang melibatkan mikrotubulus diantaranya phagositosis dan motilitas subseluler (Goodman and Gilman, 1965). Mikrotubulus dan mikrofilamen terdapat dalam hepatosit sebagai rangka penyokong sel. Mikrotubulus mengandung tubulin, berfungsi mengendalikan motilitas subseluler, gerakan vesikel dan bentuk sel (Sherlock, 1990). Vincristine yang diberikan secara oral akan dibawa ke hepar dan mempengaruhi struktur dan fungsi hepatosit dengan berikatan dengan mikrotubulus yang terdapat di dalam hepatosit.

Menurut Price dan Wilson (1984) banyak faktor yang dapat menyebabkan sel-sel mengalami kerusakan. Faktor yang paling sering dijumpai antara lain adalah defisiensi oksigen atau bahan makanan lain, faktor fisik, agen-agen menular hidup dan agen kimia (dapat berupa zat-zat toksik berasal dari luar sel atau dapat pula berupa akumulasi zat-zat endogen). Vincristine dapat menyebabkan gangguan pada sel hepar akibat adanya senyawa yang bersifat toksik.

Akibat beberapa faktor diatas sering kali sel mengalami kerusakan tertentu tidak mati. Perubahan sub lethal pada sel disebut degenerasi atau degeneratif. Sel-sel yang sering mengalami antara lain adalah ren dan hepar. Perubahan degeneratif cenderung melibatkan sitoplasma, sedangkan nukleus tetap bertahan selama sel tidak mengalami kematian (*loc. cit*).

Bentuk perubahan degeneratif yang paling sering dijumpai adalah penimbunan air di dalam sel yang terserang, menyebabkan perubahan morfologis yang disebut pembengkakan sel. Secara mikroskopis perubahan pembengkakan sel sangat tidak kentara dan secara sederhana menyangkut pembesaran sel dan sedikit perubahan pada susunannya. Imbangan kasar dari ini adalah pembesaran jaringan atau organ yang terkena yang biasanya dapat dideteksi dengan kenaikan berat badan. Jika pengaruh membahayakan dihilangkan, maka setelah beberapa lama sel-sel biasanya mulai mengeluarkan Na^+ dan bersama-sama dengan air, dan volumenya kembali menjadi normal. Perubahan ini hanya merupakan gangguan ringan dari keadaan normal. Jika terdapat influks air yang hebat, sebagian dari organella sitoplasma seperti retikulum endoplasma dapat diubah menjadi kantong-kantong berisi air. Sitoplasma pada pemeriksaan mikroskopis terlihat bervakuola. Perubahan ini disebut perubahan hidropik atau kadang-kadang *vakuolar*. Organ yang terkena secara kasar tampak perubahan yang identik dengan pembangkakan sel (*loc. cit*).

Respon lain dari sel-sel yang terserang adalah pengurangan massa, atau dengan perkataan lain merupakan suatu penyusutan. Pengurangan ukuran sel, jaringan dan organ semacam ini disebut atrofi. Sel dalam perjalanan menjadi atrofi harus mengabsorpsi sebagian dari unsur-unsurnya. Ini menyangkut apa yang kadang disebut *otofagositosis* atau *otofagi*, secara harfiah merupakan proses memakan dirinya sendiri. Melibatkan pencernaan enzim dari bagian-bagian sel yang terdapat dalam vakuola-vakuola sitoplasma. Proses yang sama tidak saja terjadi dalam sel yang mengalami atrofi, tetapi juga dalam keausan eksistensi sel

sehari-hari. Artinya organel sitoplasma tiap saat rusak dan diasingkan ke dalam vakuola sitoplasma dan dicernakan oleh enzim (*loc. cit*).

Jika pengaruh berbahaya pada sebuah sel cukup hebat atau berlangsung cukup lama, maka sel akan mencapai titik dimana ia tidak lagi dapat mengkompensasi dan tidak dapat melangsungkan metabolisme dan disebut “point of no return”. Proses itu irreversible dan sel sebetulnya mati. Bila sebuah sel atau sekelompok sel atau jaringan dalam hospes yang hidup diketahui mati, mereka disebut *nekrotik*. *Nekrosis* merupakan kematian sel lokal. Umumnya, walaupun perubahan-perubahan lisis yang terjadi di dalam jaringan nekrotik dapat melibatkan sitoplasma sel, inti yang paling jelas menunjukkan perubahan-perubahan yang menunjukkan kematian sel. Biasanya inti sel yang mati itu menyusut, batasnya tidak teratur, dan berwarna gelap. Proses ini dinamakan *piknosis*. Kemungkinan lain, inti dapat hancur, sambil meninggalkan pecahan-pecahan zat kromatin yang tersebar di dalam sel. Proses ini disebut *karioreksis*. Akhirnya pada beberapa keadaan, inti sel yang mati kehilangan kemampuan mereka untuk diwarnai dan menghilang begitu saja, proses ini disebut *kariolisis* (*loc. cit*).