

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hepar

##### 2.1.1 Anatomi Hepar

Hepar merupakan organ terbesar dalam rongga perut, hepar terletak pada bagian superior dari rongga perut. Terletak pada regio hipokondrium kanan, epigastrium dan terkadang bisa mencapai regio hipokondrium kiri. Hepar pada orang dewasa memiliki berat sekitar 2% dari berat badan.<sup>(9)</sup>

Hepar dibagi menjadi 4 lobus, yaitu lobus dextra, lobus caudatus, lobus sinistra dan quadratus. Memiliki lapisan jaringan ikat tipis yang disebut kapsula Glisson, dan pada bagian luarnya ditutupi oleh peritoneum.<sup>(9)</sup>

Daerah tempat keluar masuk pembuluh darah pada hepar dikenal dengan nama hilus atau porta hepatis. Pembuluh yang terdapat pada daerah ini antara lain vena porta, arteri hepatica propria, dan terdapat duktus hepaticus dextra dan sinistra.<sup>(10,11)</sup>

Vena pada hepar yang membawa darah keluar dari hepar menuju vena cava inferior adalah vena hepatica. Sedangkan, pembuluh darah vena porta dan arteri hepatica alirannya menuju pada porta hepatica.<sup>(10,11)</sup>

Persarafan pada hepar dibagi menjadi dua yaitu bagian parenkim dan permukaan hepar. Pada bagian parenkim, persarafan

dikelola oleh N. Hepaticus yang berasal dari plexus hepaticus. Mendapatkan persarafan simpatis dan parasimpatis dari N.X. sedangkan pada bagian permukaannya mendapatkan persarafan dari nervi intercostales bawah.

### 2.1.2 Histologi Hepar

Bagian hepar yang disebut lobulus dipisahkan oleh jaringan ikat dan pembuluh darah. Pembuluh darah pada hepar terdapat pada sudut-sudut lobulus, yang akhirnya membentuk bangunan yang disebut trigonum Kiernan atau area portal. Pada area portal dapat ditemukan cabang arteri hepatica, cabang vena porta, dan duktus biliaris. <sup>(12)</sup>

Struktur dari lobulus hepar pada potongan melintang akan terlihat sebagai struktur yang berderet dan radier, dengan pusatnya vena sentralis, dipisahkan oleh sebuah celah atau sinusoid hepar. <sup>(12)</sup>

Pada gambaran mikroskopik, di sinusoid hepar terdapat sel Kupffer. Sel ini memiliki fungsi untuk memfagosit eritrosit tua, hemoglobin dan mensekresi sitokin. <sup>(12)</sup>

Dapat ditemukan juga sel-sel hepar atau yang biasa disebut hepatosit. Hepatosit berbentuk polyhedral dengan 6 permukaan atau lebih, memiliki batas yang jelas, dan memiliki inti yang bulat di tengah. <sup>(12)</sup>

Sitoplasma pada hepatosit berwarna eosinofilik, hal ini disebabkan karena hepatosit memiliki banyak mitokondria dan retikulum endoplasma halus. Pada sitoplasma hepatosit terdapat lisosom, peroksisom, butir glikogen dan dapat pula ditemukan tetesan lemak yang akan muncul setelah puasa atau setelah makan makanan berlemak.<sup>(12)</sup>

Bagian fungsional dari hepar disebut sebagai lobulus portal, yang terdiri dari 3 lobulus klasik (unit terkecil hepar atau lobulus hepar) dan ditengahnya terdapat duktus interlobularis. Pada hepar terdapat unit fungsional terkecil yang disebut asinus hepar. Asinus hepar adalah bagian dari hepar yang terletak diantara vena sentralis. Asinus hepar memiliki cabang terminal arteri hepatica, vena porta dan system duktuli biliaris.<sup>(12)</sup>

### 2.1.3 Fisiologi Hepar

Hepar menghasilkan empedu setiap harinya. Empedu penting dalam proses absorpsi dari lemak pada usus halus. Setelah digunakan untuk membantu absorpsi lemak, empedu akan di reabsorpsi di ileum dan kembali lagi ke hepar. Empedu dapat digunakan kembali setelah mengalami konjugasi dan juga sebagian dari empedu tadi akan diubah menjadi bilirubin.<sup>(5,13)</sup>

Metabolisme lemak yang terjadi di hepar adalah metabolisme kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan lipoprotein menjadi asam lemak dan gliserol. <sup>(5,13)</sup>

Selain itu, hepar memiliki fungsi untuk mempertahankan kadar glukosa darah selalu dalam kondisi normal. Hepar juga menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen. <sup>(5,13)</sup>

Metabolisme protein di hepar antara lain adalah albumin dan faktor pembekuan yang terdiri dari faktor I, II, V, VII, VIII, IX, X. Selain metabolisme protein tadi, juga melakukan degradasi asam amino, yaitu melalui proses deaminasi atau pembuangan gugus  $\text{NH}_2$ . <sup>(5,13)</sup>

Hepar memiliki fungsi untuk menskresikan dan menginaktifkan aldosteron, glukokortikoid, estrogen, testosteron dan progesteron. <sup>(5,13)</sup>

Bila terdapat zat toksik, maka akan terjadi transformasi zat-zat berbahaya dan akhirnya akan diekskresi lewat ginjal. Proses yang dialami adalah proses oksidasi, reduksi, hidrolisis dan konjugasi. Pertama adalah jalur oksidasi yang memerlukan enzim sitokrom P-450. Selanjutnya akan mengalami proses konjugasi glukoronide, sulfat ataupun glutathion yang semuanya merupakan zat yang hidrofilik. Zat-zat tersebut akan mengalami transport

protein lokal di membran sel hepatosit melalui plasma, yang akhirnya akan diekskresi melalui ginjal atau melalui saluran pencernaan.<sup>(5,13)</sup>

Fungsi hepar yang lain adalah sebagai tempat penyimpanan vitamin A, D, E, K, dan vitamin B<sub>12</sub>. Sedangkan mineral yang disimpan di hepar antara lain tembaga dan besi.<sup>(5,13)</sup>

#### 2.1.4 Patologi Hepar

##### 2.1.4.1 Radang

Merupakan proses perlawanan yang dilakukan tubuh terhadap benda asing. Ditandai dengan ditemukannya sel fagosit seperti monosit dan sel polimorfonuklear.<sup>(15)</sup>

##### 2.1.4.2 Fibrosis

Merupakan kerusakan sel yang tidak disertai dengan regenerasi, sehingga dalam makroskopis dapat berupa atrofi maupun hipertrofi.<sup>(15)</sup>

##### 2.1.4.3 Degenerasi

Dibagi menjadi dua macam degenerasi, yaitu degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik.

Degenerasi parenkimatososa adalah degenerasi yang paling ringan derajatnya, bersifat reversibel. Memiliki nama lain degenerasi keruh, degenerasi albuminosa dan *cloudly swelling*. Memiliki tanda yaitu pembengkakan dan

kekeruhan sitoplasma akibat protein yang mengendap. Kerusakan hanya terjadi pada sebagian kecil struktur sel. Kerusakan ini menyebabkan oksidasi sel terganggu, sehingga proses eliminasi air pun juga terganggu. Sehingga terjadi penimbunan air dalam sel.<sup>(14)</sup>

Degenerasi hidropik adalah degenerasi yang terjadi pada hepar dengan cirri-ciri sel hepar membengkak sampai dua kali normal. Bersifat reversibel dan sering disebut juga *balooming degeneration*. Derajat keparahannya lebih tinggi bila dibandingkan dengan degenerasi parenkimatososa. Memiliki gambaran khas yaitu gambaran vakuola dari kecil sampai besar yang berisi air dan tidak mengandung lemak.  
(14)

#### 2.1.4.4 Nekrosis

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Nekrosis ditandai dengan perubahan pada morfologi, inti sel yang mengecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat. Terkadang inti dapat terlihat piknotik dan dapat hancur bersegmen-segmen. Sel hepar dapat mengalami nekrosis pada daerah yang luas maupun kecil.<sup>(13)</sup>

Berdasarkan lokasi dan luas nekrosis, dapat dibedakan menjadi tiga macam. Pertama adalah nekrosis

fokal, yaitu kematian sebuah atau sekelompok kecil sel dalam satu lobus. Kedua, nekrosis zonal adalah kematian sel hepar pada satu lobus, dibedakan menjadi nekrosis sentral, midzonal dan perifer. Ketiga, nekrosis masif, yaitu nekrosis yang terjadi pada daerah yang luas.

Sedangkan berdasarkan bentuknya, dapat dibagi menjadi tiga macam. Pertama, nekrosis koagulativa yang terjadi akibat hilangnya fungsi sel secara mendadak akibat hambatan pada sebagian besar enzim. Kedua, nekrosis likuefaktif akibat enzim hidrofilik yang dilepaskan sel yang mati sehingga terjadi pencairan jaringan. Ketiga, nekrosis kaseosa yaitu nekrosis bentuk campuran dari koagulativa dan likuefaktif. Teraba kenyal seperti keju, pada pengamatan mikroskopik akan didapatkan masa amorf yang eosinofilik.<sup>(15)</sup>

Untuk mengukur perubahan mikroskopis sel hepar, maka digunakan system skoring yang mengacu pada system skoring *Manja Roenigk* yang dipublikasikan pada jurnal *Histological Patterns in Drug Induced Liver Diseases* sebagai berikut :

- 1) Nilai 1 = sel hepar normal

Tampak sel berbentuk polygonal, sitoplasma berwarna merah homogen, dinding sel berbatas tegas.<sup>(16)</sup>

- 2) Nilai 2 = sel hepar degenerasi parenkimatosa

Pembengkakan sel disertai sitoplasma keruh dan bergranula.<sup>(16)</sup>

- 3) Nilai 3 = sel hepar degenerasi hidropik

Tampak sel sembab, terdapat akumulasi cairan dan terdapat banyak vakuola.<sup>(16)</sup>

- 4) Nilai 4 = sel hepar nekrosis

Merupakan kerusakan permanen sel atau kematian sel.<sup>(16)</sup>

## 2.1.5 Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kerusakan Hepar

### 2.1.5.1 Obat dan Dosis

Beberapa obat yang dapat menyebabkan kerusakan pada hepar antara lain adalah asetaminofen, tetrasiklin, kloramfenikol, metildopa, dan lain sebagainya.

Kerusakan yang ditimbulkan dapat berupa lesi ultrastruktur atau biokimia tanpa adanya peradangan dan nekrosis, sampai dapat ditemukan nekrosis yang luas.<sup>(15)</sup>

Dosis yang tinggi menyebabkan semakin banyaknya zat yang beredar, sehingga memperbesar kerusakan pada sel-sel hepar.<sup>(17)</sup>

#### 2.1.5.2 Nutrisi

Malnutrisi dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel hepar. Hal lain yang juga penting adalah konsumsi lemak yang bersamaan dengan zat toksik juga dapat menyebabkan perlemakan pada hepar, karena hepar akan mengutamakan eliminasi zat toksik, sehingga metabolisme lemak menjadi terganggu.<sup>(15)</sup>

#### 2.1.5.3 Usia

Pada neonatus, sel-sel hepar belum matur seluruhnya sehingga metabolisme di hepar pun tidak sempurna. Sedangkan pada orang tua, terjadi kemunduran pada fungsi fisiologis tubuh, sehingga aliran darah ke hepar berkurang dan metabolisme pun terganggu.<sup>(15)</sup>

#### 2.1.5.4 Penyakit

Penyakit seperti hepatitis dan sindroma Reye serta kolestasis akan menyebabkan gangguan pada metabolisme di hepar, terutama pada hal biotransformasi zat.<sup>(15)</sup>

#### 2.1.5.5 Alkohol dan zat toksik

Zat antara pada metabolisme alkohol adalah asetaldehid yang dapat menyebabkan kelainan morfologik

pada sel hepar. Kelainan tersebut disebabkan karena rusaknya membran sel serta sitoskeletonnya. Alkohol juga dapat menyebabkan perlemakan pada hepar.

Beberapa zat toksik yang berbahaya bagi hepar antara lain etanol, bromobenzen dan karbon tetraklorida. Zat tersebut menyebabkan perlemakan mikrovesikuler, nekrosis sentrilobulus dan nekrosis masif pada hepar. Boraks juga termasuk salah satu zat toksik yang dapat menyebabkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT serta menyebabkan kerusakan sel-sel hepar.<sup>(7)</sup>

#### 2.1.5.6 Stress

Pada saat stress, hormon kortisol akan meningkat dan menekan proliferasi leukosit, sehingga imunitas tubuh berkurang. Selain itu juga terjadi penekanan sel Natural Killer (NK), sehingga sel NK sukar masuk ke hepar. Hal ini menyebabkan sel NK tidak mampu membunuh virus dan benda asing pada hepar, sehingga risiko kerusakan pada hepar akan meningkat.<sup>(15)</sup>

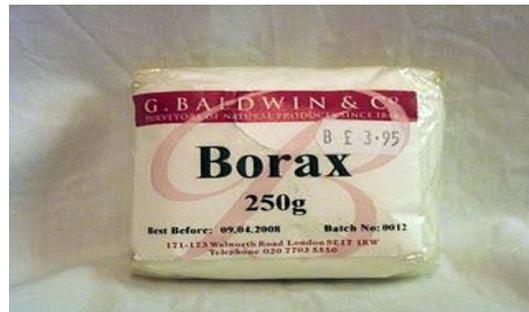
## 2.2 Boraks

### 2.2.1 Pengertian Boraks

Boraks merupakan senyawa bor yang dikenal juga dengan nama asam borate. Penggunaan boraks pada umumnya ditambahkan pada makanan sebagai bahan pengental.<sup>(3)</sup> Boraks

memiliki bobot molekul 61,83 berbentuk serbuk hablur Kristal transparan atau granul putih tak berwarna dan tak berbau serta berasa agak manis.

Menurut Kamus Kedokteran Dorland, boraks dikenal sebagai bahan pembasa preparat farmasi. Boraks juga digunakan sebagai bahan bakterisida lemah dan antringen ringan dalam lotion, obat kumur dan pembersih mulut. Boraks juga disebut sebagai sodium pyroborate dan sodium tetraborate.<sup>(18)</sup>

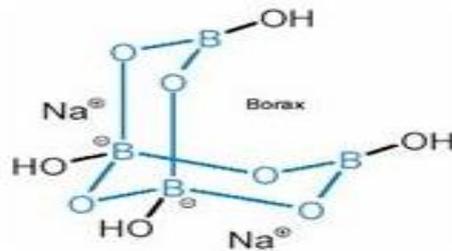


**Gambar 1. Boraks**

### 2.2.2 Sifat Kimia

Senyawa boraks memiliki titik lebur sekitar 171°C. larut dalam 18 bagian air dingin, 4 bagian air mendidih, 5 bagian gliserol 85%, dan tidak larut dalam eter. Kelarutan boraks dalam air akan bertambah dengan penambahan asam klorida, asam sitrat atau asam tartrat. Boraks memiliki sifat mudah menguap dalam pemanasan dan akan kehilangan satu molekul airnya pada suhu 100°C yang secara bertahap berubah menjadi asam metaborate ( $\text{HBO}_2$ ). Boraks sebanyak satu gram akan larut sempurna dalam 30

bagian molekul air, menghasilkan sebuah larutan jernih yang tidak berwarna.<sup>(19)</sup>



**Gambar 2. Struktur Kimia Boraks**

### 2.2.3 Fungsi Boraks

Boraks atau biasa disebut asam borate, memiliki nama lain sodium pyroborate, sodium tetraborate biasa digunakan untuk antiseptik dan zat pembersih selain itu digunakan juga sebagai bahan baku pembuatan detergen, pengawet kayu, antiseptik, pengontrol kecoak dan lainnya.<sup>(7,20)</sup>

Efek jangka panjang dari penggunaan boraks dapat menyebabkan merah pada kulit, gagal ginjal, iritasi pada mata, iritasi pada saluran respirasi, mengganggu kesuburan kandungan dan janin. Dosis yang dapat menyebabkan kematian pada orang dewasa atau biasa disebut dengan dosis letal adalah sebanyak 20 gram, sedangkan pada anak-anak adalah sebanyak 5-10 gram.<sup>(7)</sup> Pada binatang dosis letal boraks sebesar 5 gram.<sup>(1)</sup>

### 2.2.4 Penyalahgunaan Boraks

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia 1168/MENKES/PER/X/1999, boraks termasuk salah satu bahan

kimia yang penggunaannya dilarang untuk produk makanan. Namun, berdasarkan hasil investigasi dan pengujian laboratorium yang dilakukan Balai Besar Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) di Jakarta, sejumlah produk pangan seperti bakso, tahu, mie basah dan siomay yang memakai bahan tambahan pangan boraks dijual bebas di pasar dan supermarket.<sup>(2)</sup>

Boraks banyak digunakan oleh orang yang tidak mengerti efek sampingnya, maka para pengguna bahan ini mencampurkannya pada makanan agar makanan tersebut menjadi lebih kenyal dan terlihat lebih menarik.<sup>(3)</sup>

#### 2.2.5 Toksisitas Boraks

Boraks dan sejenisnya merupakan pestisida turunan elemen boron. Boron jarang sekali digunakan dalam bentuk tunggal, jenis-jenisnya ditemukan dengan bentuk kombinasi dengan elemen-elemen lain, umumnya dikombinasikan dengan asam borate atau boraks. Tidak seperti beberapa pestisida dengan beberapa komponen sintetik, boraks dan beberapa pestisida secara alami merupakan campuran.<sup>(13)</sup>

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Silvia, ditemukan kenaikan berat badan mencit jantan galur Swiss Webster dan ditemukan penurunan berat organ hati dan ginjal pada pemberian 300mg/kg bb; serta ditemukan pula perubahan gambaran histologi jaringan hati dan ginjal. Kadar NOAEL (Non

Observed Adverse Effect Level) adalah sebesar 95,9 mg/kg bb (10,88 mg B/kg bb).<sup>(8)</sup>

#### 2.2.6 Metabolisme Boraks

Boraks pada umumnya tidak dimetabolisme di dalam tubuh, hal ini disebabkan oleh karena diperlukan energi yang besar (523kJ/Mol) untuk memecah ikatan antara oksigen dengan boron.

Boraks dalam bentuk asam borat yang tidak terdisosiasi dan akan terdistribusi pada semua jaringan. Boraks akan diekskresikan >90% melalui urine dalam bentuk yang tidak dimetabolisir. Waktu paruh dari senyawa kimia boraks adalah sekitar 20 jam, namun pada kasus dimana terjadi konsumsi dalam jumlah yang besar maka waktu eliminasi senyawa boraks akan berbentuk bifasik yaitu 50% dalam 12 jam serta 50% lainnya akan diekskresikan dalam waktu 1-3 minggu. Selain diekskresi melalui urine, boraks juga di ekskresikan dalam jumlah yang minimal melalui saliva, keringat dan feces.<sup>(7,21,22,23)</sup>

#### 2.2.7 Pengaruh Boraks Terhadap Kerusakan Hati

Makanan yang mengandung boraks bila dikonsumsi tidak menimbulkan efek langsung terhadap tubuh. Namun, boraks akan ditimbun oleh tubuh sedikit demi sedikit karena bersifat kumulatif. Salah satu efek samping akibat seringnya mengkonsumsi makanan yang mengandung boraks adalah gangguan pada hati.<sup>(24)</sup>

Masuknya boraks secara terus-menerus akan menyebabkan rusak membran sel hepar, kemudian diikuti oleh rusaknya sel parenkim hepar. Hal ini disebabkan karena gugus aktif boraks B-O-B (B=O) akan mengikat protein dan lipid tak jenuh sehingga menyebabkan peroksidasi lipid. Membran sel kaya akan lipid, sehingga peroksidasi lipid menyebabkan rusaknya permeabilitas sel. Sebagai akibat dari rusaknya membran sel, maka semua zat akan dapat keluar masuk ke dalam sel.<sup>(25)</sup>