

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kersen (*Muntingia calabura L.*)

Kersen merupakan tanaman berbuah kecil yang biasanya banyak disukai oleh anak-anak. Pertumbuhannya bisa mencapai tinggi 12 m. Nama lain kersen dengan berbagai bahasa antara lain Japanese kers (Belanda), Jamaican cherry (Inggris), talok (Jawa), dan sebagainya. Tanaman ini selalu berwarna hijau, berbunga, dan berbuah sepanjang tahun. Buahnya berbentuk bulat, diameter 1-1,5 cm, berwarna hijau kuning dan merah jika sudah masak, bermahkota sisa tangkai putik yang tidak rontok. Buah banyak mengandung sari buah dan berasa sangat manis.<sup>7</sup>



**Gambar 1.** Buah kersen (*Muntingia calabura L.*)<sup>8</sup>

Klasifikasi kersen adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Malvales
Famili	: Muntingiaceae
Genus	: Muntingia
Species	: <i>Muntingia calabura L.</i> <sup>7</sup>

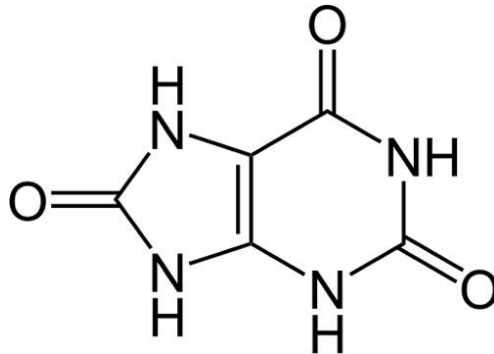
Di daerah Srilanka, buah kersen sering diawetkan dan dibuat selai *jam fruit*. Namun, banyak juga orang-orang yang menyajikannya sebagai jus. Jus buah kersen sangat bermanfaat dan memiliki kandungan yang lebih jika dibandingkan dengan berbagai larutan isotonik yang kini banyak beredar di pasaran.<sup>9</sup>

Bagian dari kersen yang banyak digunakan dalam pengobatan adalah buah. Buahnya bertangkai panjang, bentuknya bulat, diameter 1-1,5 cm, berwarna hijau kuning dan merah jika sudah masak.<sup>7</sup>

Kandungan aktif dalam buah kersen sangat banyak antara lain, antioksidan, antibakteri dan antitumor.<sup>3</sup> Selain itu, di dalam buah kersen terkandung senyawa kimia yang sangat penting bagi tubuh manusia antara lain setiap 100 gram kersen mengandung air (77,8 gram), protein (0,384 gram), lemak (1,56 gram), karbohidrat (17,9 gram), serat (4,6 gram), abu (1,14 gram), kalsium (124,6 miligram), fosfor (84 miligram), besi (1,18 miligram), karoten (0,019 gram), tianin (0,065 gram), riboflavin (0,037gram), niacin (0,554 gram), dan vitamin C (80,5 miligram). Adapun nilai energi yang dihasilkan adalah 380 KJ/100 gram.<sup>10</sup>

## 2.2 Asam Urat

Nama kimia asam urat adalah 2,6,8-trioksipurin. Oksidasi asam urat dalam netral atau alkali menghasilkan karbondioksida dan alantoin, sedangkan oksidasi asam urat dalam larutan asam akan menghasilkan aloksan.<sup>18</sup>



**Gambar 2.** Struktur Asam Urat<sup>19</sup>

Asam urat adalah asam yang berbentuk kristal-kristal yang merupakan hasil akhir dari metabolisme purin (bentuk turunan nukleoprotein), yaitu salah satu komponen asam nukleat yang terdapat pada inti sel-sel tubuh. Senyawa purin banyak ditemui pada hampir semua jenis makanan. Di dalam tubuh kita sudah tersedia 85 persen senyawa purin untuk kebutuhan setiap hari sisanya diperoleh dari makanan.<sup>20</sup>

Kadar asam urat normal pada laki-laki adalah 3,4 – 7,0 mg/dl dan pada wanita adalah 2,4 – 6,0 mg/dl. Pada mencit normal, kadar asam uratnya adalah 0,5 – 1,4 mg/dl dan mencit dikatakan hiperurisemia bila kadar asam uratnya 1,7 – 3,0 mg/dl. Kelebihan asam urat di darah yang melewati batas normal dinamakan hiperurisemia.<sup>20</sup>

Hiperurisemia dapat bersifat herediter, yaitu adanya defek metabolik sehingga sintesis asam urat menjadi berlebihan dan bersifat abnormal.

Peningkatan biosintesis asam urat tersebut terjadi karena adanya perubahan genetik sehingga mekanisme kontrol sintesis purin menjadi terganggu. Selain faktor genetik, proses biokimiawi juga ikut berperan pada penyakit hiperurisemia yang berhubungan dengan metabolisme purin ini. Oleh karena itu, metabolisme purin bawaan (*inborn error of purine metabolism*) sebagai akibat kekurangan enzim hipoxantin-guanin fosporibosil-transferase (HGPRT).<sup>21</sup>

## **2.3 Hepar**

### **2.3.1 Struktur Anatomi dan Fisiologi Hepar**

Hepar merupakan organ viscera abdominis yang terbesar. Organ ini menempati kwadran kanan atas abdomen, di region hypochondrium dextra, epigastrium dan sering sampai hypochondrium sinistra sejauh linea lateralis sinistra. Tersusun atas sel-sel epithelial (hepatocyt) dikelilingi darah yang mengalir dari vena porta dan arteria hepatica.<sup>11</sup>

Struktur anatomi hepar menyatu dengan saluran bilier dan kandung empedu. Permukaan luar dibungkus dengan kapsul jaringan fibrosa dan dilingkupi oleh peritoneum visceral. Secara anatomis, hepar dibagi menjadi 4 lobus yaitu lobus kanan, lobus kiri, lobus quadratus dan lobus kaudatus. Pada tiap sudut struktur heksagonal terdapat traktur portal yang masing-masing mengandung cabang-cabang arteri hepatica, vena porta dan ductus biliaris intra hepatic.<sup>12</sup>

Hepar memiliki fungsi yang sangat banyak dan kompleks yang penting untuk mempertahankan hidup, yaitu:

- a. Fungsi pembentukan dan ekskresi empedu

Hal ini merupakan fungsi utama hepar. Hepar mengekskresikan sekitar satu liter empedu setiap hari. Garam empedu penting untuk pencernaan dan absorpsi lemak dalam usus.<sup>13</sup> Pigmen empedu memberi warna pada empedu dan feses. Pigmen-pigmen ini berasal dari hemoglobin yang rusak atau yang mati, kemudian dibawa menuju hepar.<sup>14</sup>

b. Fungsi metabolik

Hepar berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak, protein, vitamin dan juga memproduksi energi.<sup>13</sup> Hepar menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen dengan bantuan enzim-enzim glikogen yang dapat diubah menjadi glukosa ketika tubuh membutuhkan. Selain itu, asam amino dan lemak yang disimpan hepar dapat juga diubah menjadi glukosa. Sedangkan vitamin-vitamin yang disimpan hepar adalah vitamin yang larut dalam lemak (A, D, E, K, dan mineral lain seperti zat besi).<sup>14</sup>

c. Fungsi pertahanan tubuh

Hepar mempunyai fungsi detoksifikasi dan fungsi perlindungan. Fungsi detoksifikasi dilakukan oleh enzim-enzim hepar yang melakukan oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat yang kemungkinan membahayakan dan mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif.<sup>13</sup> Fungsi lain adalah perlindungan, dengan

menghasilkan immunoglobulin, antibodi, dan sel fagosit pembersih kuman yang masuk ke hepar lewat vena porta.<sup>15</sup>

d. Fungsi vaskuler hepar

Pada orang dewasa jumlah aliran darah ke hepar diperkirakan mencapai 1500 cc tiap menit. Hepar berfungsi sebagai ruang penampung dan bekerja sebagai filter karena letaknya antara usus dan sirkulasi umum.<sup>13</sup> Jika terjadi kelemahan fungsi jantung kanan dalam memompa darah, darah dari heparlah yang dialirkan ke jantung lewat vena hepatica.<sup>13</sup>

Selain itu, hepar juga dapat mengatur kadar darah dan lipid, menyimpan vitamin tertentu, besi dan mikronutrien tertentu, memecah dan memodifikasi asam amino. Reaksi-reaksi tersebut sebagian besar bersifat exothermik, maka produksi energi panas tubuh pada waktu istirahat dihasilkan hepar.<sup>11</sup>

Di dalam hepar terdapat makrofag yang berfungsi memfagositosis eritrosit tua dan membersihkan darah dari basilus kolon.<sup>16</sup> Pada waktu fetal, hepar merupakan tempat hematopoetik.<sup>11</sup>

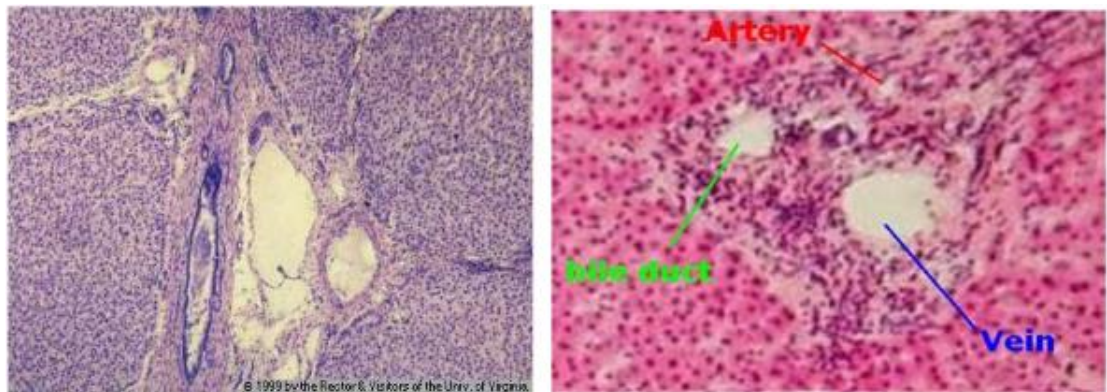
Walaupun merupakan organ yang sel-selnya mengalami pembaharuan yang lambat, hepar mempunyai kemampuan regenerasi yang mengagumkan. Kehilangan jaringan akibat zat-zat toksik atau pembedahan memacu suatu mekanisme dimana sel-sel hepar mulai membelah dan hal ini terus berlangsung sampai perbaikan massa jaringan semula tercapai.<sup>16</sup>

### 2.3.2 Histologi Hepar

Hepar terdiri dari 4 lobus dan dilapisi kapsula jaringan ikat tipis (kolagen & elastis) yang disebut kapsula Glisson, serta ditutupi serosa (peritoneum). Berat dari hepar adalah 1,5 kg. Komponen struktur utama dari hepar adalah sel hepar atau hepatosit.<sup>16</sup> Hepatosit berbentuk polyhedral, intinya bulat terletak di tengah, nukleolus dapat satu atau lebih dengan kromatin yang menyebar.<sup>17</sup>

Massa dari hepar seperti spons yg terdiri dari sel-sel yg disusun di dalam lempengan-lempengan dimana akan masuk ke dalamnya sistem pembuluh kapiler yang disebut sinusoid. Sinusoid-sinusoid tersebut terdapat lapisan endotel yang meliputinya yaitu terdiri dari sel-sel fagosit berasal dari monosit yang disebut sel kupffer. Sel kupffer terdapat di berbagai tempat sepanjang sinusoid, bahkan sering mengirim pseudopodia panjang menembus celah endotel atau sel-sel endotel.<sup>15,17</sup>

Selanjutnya di dalam hepar terdapat parenkim yang tersusun dalam lobuli-lobuli. Di tengah-tengah lobuli terdapat 1 vena sentralis yg merupakan cabang dari vena-vena hepatica. Di bagian tepi di antara lobuli-lobuli terdapat tumpukan jaringan ikat yang disebut trias porta yaitu traktus portalis yang mengandung cabang-cabang v.porta, a.hepatika, ductus biliaris, serta ditambah pembuluh limfe. Cabang dari vena porta dan a. hepatica akan mengeluarkan isinya langsung ke dalam sinusoid setelah banyak percabangan sistem bilier dimulai dari canaliculi biliaris yang halus yg terletak di antara sel-sel hepar dan bahkan turut membentuk dinding sel. Canaliculi akan mengeluarkan isinya ke dalam intralobularis, dibawa ke dalam empedu yg lebih besar, air keluar dari saluran empedu menuju kandung empedu.<sup>16</sup>



**Gambar 3. Portal canal :** Gambaran portal canal (triad portal) pada lobus hepar.

Portal canal terdiri dari : 1) arteri hepatica, 2) vena portal hepatic, 3) saluran empedu (*bile duct*).<sup>17</sup>

## 2.4 Kerusakan Hepar Akibat Obat

### 2.4.1 Mekanisme Kerusakan Hepar Akibat Obat

Hepar dapat mengalami kerusakan karena zat toksik yang dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya jenis zat kimia yang terlibat, dosis yang diberikan, dan lamanya paparan zat tersebut. Kerusakan dapat berbentuk nekrosis hepatosit, kolestasis, atau timbulnya disfungsi hepar secara perlahan-lahan. Obat-obatan yang menyebabkan kerusakan hepar pada umumnya diklasifikasikan sebagai hepatotoksik yang dapat diduga dan yang tak dapat diduga, tergantung dari mekanisme dengan cara mana mereka menyebabkan kerusakan.<sup>15</sup>

### 2.4.2 Pola Morfologi Kerusakan Hepar

Perubahan struktur hepar yang terjadi pada kerusakan hepar dapat berupa:

1. Inflamasi (hepatitis), terjadi karena cedera hepatosit sehingga menyebabkan influx sel radang hepar akut maupun kronis ke hepar. Jika hepatosit mengalami kerusakan, makrofag penyapu



akan dengan cepat menelan sel yang mati, membentuk gumpalan sel radang di parenkim yang normal.<sup>24</sup>

2. Degenerasi dan penimbunan intraseluler.

Cedera karena toksik dapat menyebabkan pembengkakan dan edema hepatosit. Pada degenerasi hidropik tampak sel-sel yang sitoplasmanya pucat, bengkak dan timbul vakuola-vakuola di dalam sitoplasma karena penimbunan cairan. Hepatotoksik dari obat juga dapat menyebabkan penimbunan tetesan lipid (steatosis).<sup>15</sup> Butir-butir halus yang tidak menyebabkan nukleus tergeser dikenal sebagai steatosis mikroversikular, sedangkan satu butiran besar yang menyebabkan nukleus tergeser disebut steatosis makroversikular.<sup>24</sup>

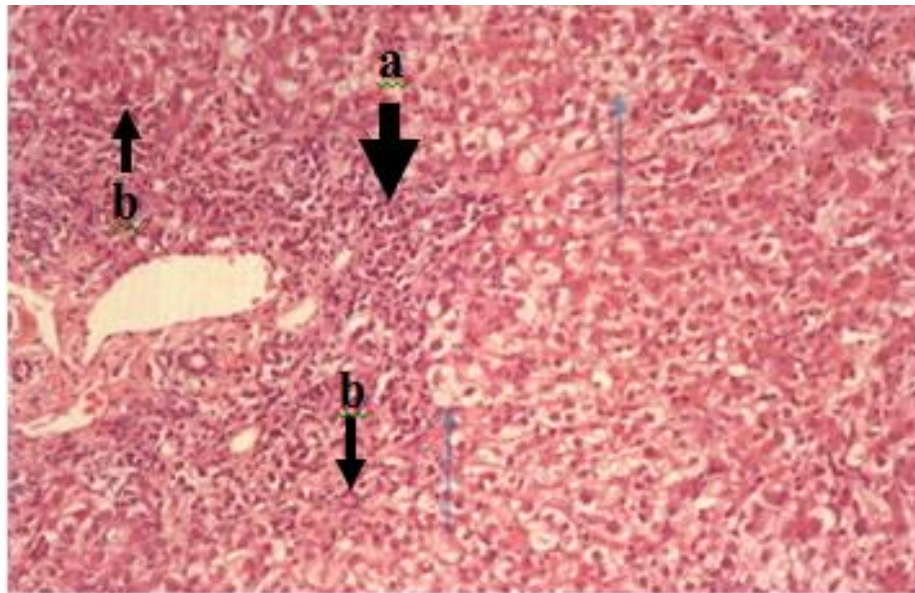
3. Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup.

Inti menjadi lebih padat (piknotik) yang dapat hancur bersegmen-segmen (karioreksis) dan kemudian sel menjadi eosinofilik.<sup>15</sup> Pada nekrosis, tersisa hepatosit yang mengalami mumifikasi dan kurang terwarnai, umumnya akibat iskemia.<sup>24</sup> Lesi mungkin bersifat:

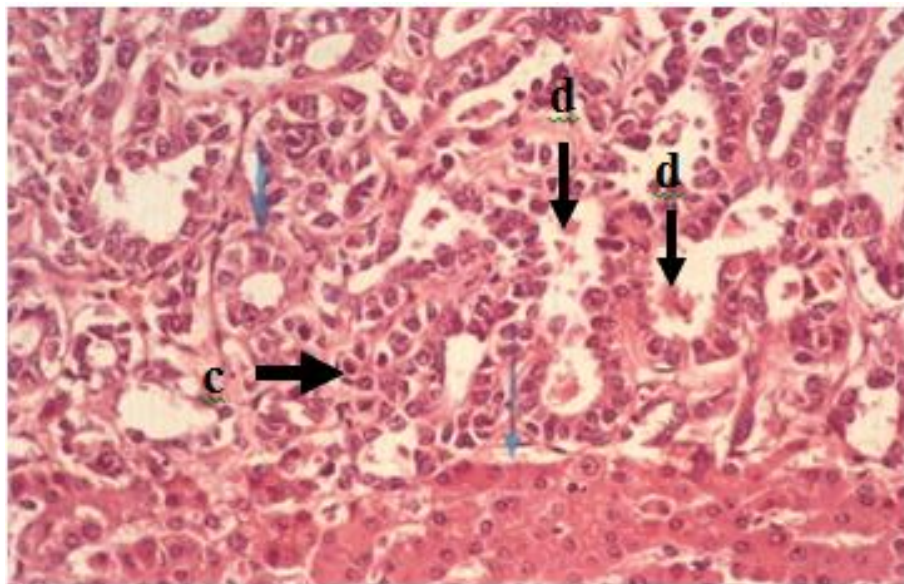
a. Nekrosis fokal, adalah sel hepar yang mengalami kematian terdistribusi tidak teratur.<sup>25</sup>

b. Nekrosis zonal, adalah kerusakan sel hepar pada satu lobus. Nekrosis zonal dapat dibedakan menjadi nekrosis sentral (akibat bahan kimia dan obat-obatan), midzonal (kelainan dengan gambaran khas berupa *yellow fever*), dan perifer (akibat

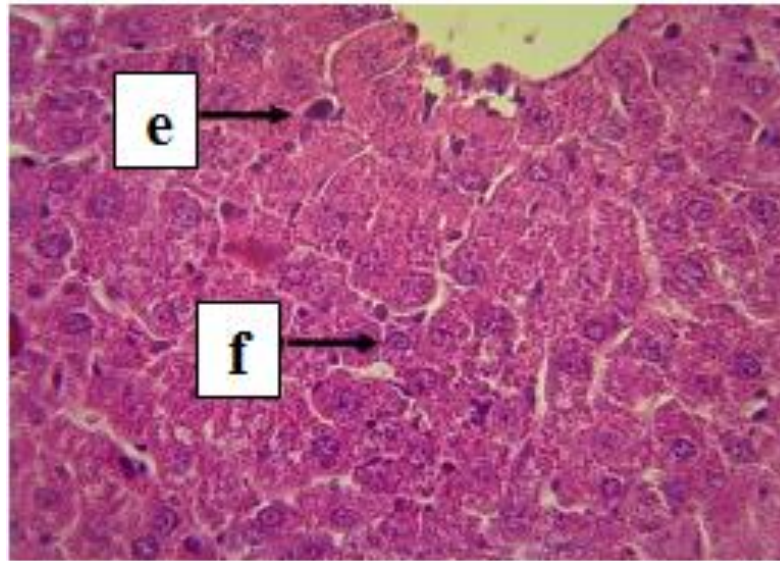
- keracunan fosfor dan eklampsia, disertai nekrosis fokal dengan perdarahan).<sup>25</sup>
- c. Nekrosis masif, yaitu nekrosis yang terjadi pada daerah yang luas dan berkembang ke seluruh jaringan hepar.<sup>25</sup> Pada pemeriksaan perkusi akan didapatkan hilangnya kepekakan suara hepar.<sup>26</sup>
  - d. Nekrosis pembentukan jembatan (*bridging necrosis*), yaitu dengan jejas inflamasi yang lebu berat, nekrosis hepatosit dapat menjangkau lobus yang berdekatan dengan cara porta ke porta, porta ke central, atau central ke central.<sup>15</sup>
4. Fibrosis, merupakan peningkatan deposisi komponen matriks ekstraseluler (kolagen, glikoprotein, proteoglikan) di hepar.<sup>27</sup> Fibrosis terjadi sebagai respon terhadap radang atau akibat langsung toksin. Cedera hepatosit mengakibatkan pelepasan sitokin dan faktor soluble lainnya oleh sel kupffer serta sel tipe lainnya pada hepar. Fibrosis yang berkepanjangan menyebabkan sirosis.<sup>28</sup>
  5. Sirosis, merupakan hasil akhir kerusakan hepar yang ireversibel. Pada sirosis terjadi perubahan sebagian besar parenkim dalam beberapa nodulus, dengan dipisahkannya nodulus satu dengan yang lain oleh lembaran jaringan ikat. Keadaan ini menyebabkan hilangnya sel hepar dan terjadinya reaksi radang disertai jaringan fibrosis dan hiperplasia menetap.<sup>25</sup>



**Gambar 4.** Gambaran histopatologi hepar: (a) daerah portal melebar dengan sekukan difus limfosit basofilik (b) kerusakan hepatosit.<sup>29</sup>



**Gambar 5.** Gambaran histopatologi hepar: (c) sel hepatosit yang ganas berbentuk polihedral dengan inti besar, vesikuler, serba sama, hiperkromatik dengan sedikit sitoplasma (d) sel-sel yang mengalami pinglepasan.<sup>29</sup>



**Gambar 6.** Gambaran histopatologi hepar: (e) nekrosis (f) degenerasi hidropik.<sup>30</sup>

Gambaran klinis hepatotoksisitas akibat obat sulit dibedakan secara klinis dengan penyakit hepatitis atau kolestasis dengan etiologi lain. Diagnosis hepatotoksisitas akibat obat menurut *Common Toxicity Criteria*, meliputi grade 0-4 dari peningkatan alkali fosfatase, peningkatan bilirubin, peningkatan GGT, hepatomegali, hipoalbuminemia, tanda klinis disfungsi hepar, aliran vena porta yang menurun atau retrograde, peningkatan SGOT, dan peningkatan SGPT.<sup>15</sup>

## 2.5 Pengaruh Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Hepar

Buah kersen mengandung kelompok senyawa atau ligman antara lain fenol, flavonoid, antosianin, tannin, dan saponin yang menunjukkan aktivitas antioksidatif. Antioksidan tersebut diduga mampu melindungi sel hepar dari kerusakan yang diakibatkan radikal bebas.<sup>3</sup>

Sebuah penelitian pernah dilakukan terhadap buah kersen. Penelitiannya menggunakan *Monosodium Glutamate* (MSG) sebagai induktor terjadinya kerusakan sel hepar. Adanya efek merusak hepar oleh MSG ini dapat

diminimalisir oleh jus buah kersen. Hal ini terjadi akibat adanya efek antioksidatif dari antioksidan yang dikandung kersen yang mengurangi peroksida lipid yang ditimbulkan oleh radikal bebas MSG, sehingga fungsi membran sel tetap terjaga.<sup>30</sup>

## **2.6 Pengaruh Kersen ( *Muntingia calabura L.* ) terhadap Asam Urat**

Asam urat adalah asam yang berbentuk kristal-kristal yang merupakan hasil akhir dari metabolisme purin (bentuk turunan nukleoprotein), yaitu salah satu komponen asam nukleat yang terdapat pada inti sel-sel tubuh. Kelebihan asam urat di darah yang melewati batas normal dinamakan hiperurisemia.<sup>20</sup>

Buah kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung beberapa fitokimia, di antaranya adalah flavonoid. Quercetin adalah sejenis flavonoid yang terkandung dalam buah kersen. Quercetin dapat menurunkan kadar asam urat darah. Kerja quercetin dalam menurunkan kadar asam urat adalah dengan cara menghambat aktivitas xantin oksidase yang merupakan enzim yang mensintesis asam urat.<sup>31</sup>