

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Hepar**

##### **2.1.1 Anatomi hepar**

Hepar adalah organ terbesar di dalam tubuh yang menempati superior cavum abdominis pada kwadran kanan atas abdomen. Sebagian besar hepar terletak di bawah arcus costalis dexter, dan diafragma setengah bagian kanan memisahkan hepar dari pleura, paru-paru, pericardium, dan jantung. Secara skeletopi, hepar terletak setinggi costa V pada linea medioclavicularis dextra, setinggispatium intercosta V di linea medioclavicularis sinistra, di mana bagian caudal dextranya mengikuti arcus costarum costa IX – VIII dan bagian caudal sinistranya mengikuti arcus costarum costa VIII - VII. Secara syntopi, hepar berbatasan dengan diaphragma dan berbatasan dengan organ-organ lain seperti gaster, pars superior duodeni, glandula suprarenalis dexter, sebagian colon transversum, flexura coli dextra, vesica fellea, oesophagus, dan vena cava inferior. Permukaan luar hepar dibungkus dengan kapsul jaringan fibrosa dan dilingkupi oleh peritoneum visceral.<sup>12</sup>

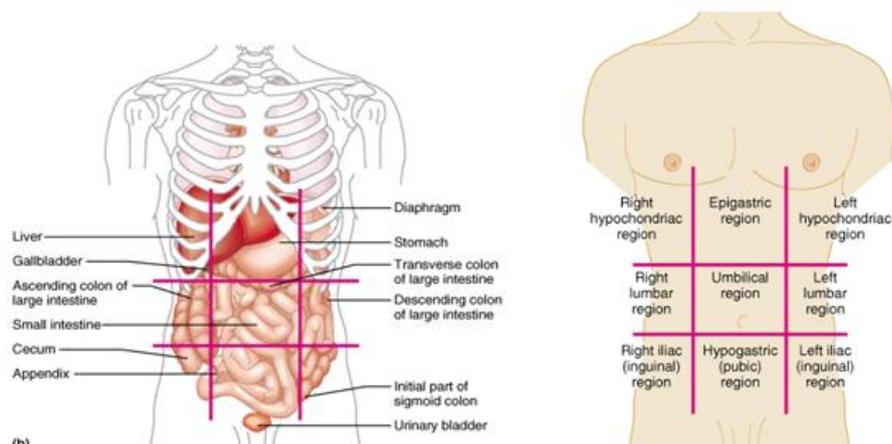
Hepar mempunyai 2 lobus utama, yaitu lobus kanan dan kiri. Lobus kanan dibagi menjadi segmen anterior dan posterior oleh fisura segmentalis dekstra yang

tidak terlihat dari luar. Lobus kiri dibagi menjadi segmen medial dan lateral oleh ligamen falsiformis yang terlihat dari luar. Lobus dextra, terletak di regio hipokondrium kanan, lebih besar dibandingkan lobus sinistra. Lobus sinistra terletak di regio epigastrik dan hipokondrium kiri.<sup>13</sup>

Hepar mendapat vaskularisasi dari beberapa pembuluh darah yaitu vena porta, arteri hepatica, dan vena hepatica berada dalam omentum minus dan alirannya menuju porta hepatis, sedang duktus hepaticus dan vasa limpatikus juga berada dalam omentum minus dengan aliran meninggalkan porta hepatis. Vena hepatica meninggalkan hepar melalui pars posterior untuk bermuara ke vena cava inferior.<sup>14</sup>

Vena porta bercabang-cabang dan menjadi venula porta kecil ke dalam celah portal. Venula portal bercabang ke dalam vena pendistribusi, venula inlet kecil bermuara ke dalam sinusoid. Sinusoid berjalan radier, berkonvergensi ke pusat lobulus untuk membentuk vena sentralis atau vena sentrolobular. Pembuluh ini berdinding tipis, dan hanya terdiri atas sel-sel endotel yang ditunjang sedikit serat kolagen. Sewaktu vena sentralis berjalan di sepanjang lobulus, vena ini menerima makin banyak curahan sinusoid dan berangsur bertambah besar. Akhirnya, vena sentralis meninggalkan lobulus dari dasarnya dan menyatu dengan vena sentralobularis yang lebih besar. Vena sublobularis secara berangsur berkonvergensi dan menyatu, yang membentuk dua atau lebih vena hepatica besar yang bermuara ke dalam vena kava inferior.<sup>12,14</sup>

Arteri hepatica pada fetus merupakan cabang truncus coeliacus yang terbesar. Pada dewasa berukuran di arteri gastrika sinistra dan arteri lienalis. Dari truncus coeliacus sampai pecabangan arteri gastroduodenalis disebut arteri hepatica komunis. Sampai pada bifurcationya disebut arteri hepatica propria. Arteri hepatica berada di lembaran omentum minus di depan foramen epiploicum winslowi. Menempatu tepi bebas omentum minus, di medial duktus choledocus dan di anterior vena porta. Arteri hepatica propria kemudian bercabang menjadi arteri hepatica dekstra dan sinistra sebelum masuk parenkim hepar, arteri hepatica dekstra menyilang di posterior duktus hepaticus komunis kemudia bercabang menjadi ramus anterior yang mengelola segmentum V dan VIII, dan ramus posterior yang mengelola segmentum VI dan VII.<sup>15</sup>



**Gambar 1.** Regio pada cavum abdomen

### 2.1.2 Histologi hepar

Gambaran histologi hepar pada pembesaran kecil terlihat susunan massa epitelial, sel-sel parenkim (hepatosit) yang terdiri atas lempeng-lempeng yang

bergabung membentuk gambaran tiga dimensi. Sinusoid darah mengisi ruang antara lempeng-lempeng tersebut. Ruang sinusoid yang terdapat antara lempeng hepar dibatasi oleh sel retikulum endotelial. Secara garis besar, dalam lobulus hepar terdapat sel parenkim hepar, sel yang membentuk dinding sinusoid hepar, dan sel darah terdapat dalam lumen sinusoid.<sup>5</sup>

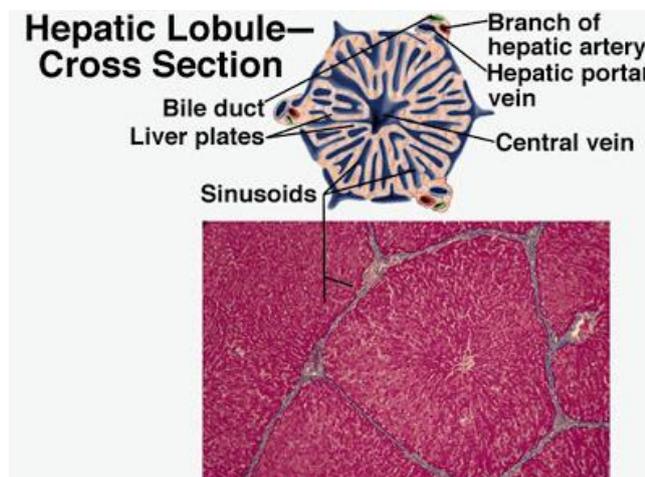
Lobulus klasik berbentuk prisma poligonal dengan ukuran lebih kurang 1 sampai 2 mm, dan pada potongan melintang terlihat berbentuk heksagonal. Pada gambaran heksagonal terlihat vena sentralis berada di tengah dan kanal portal di tepian pada sudut-sudutnya. Satuan fungsional hepar disebut juga lobulus portal. Lobulus portal mempunyai kanal portal sebagai pusatnya yang terdiri dari jaringan yang menyalurkan empedu ke dalam duktus biliaris di daerah portal tersebut. Lobulus portal terdiri atas bagian-bagian dari 3 lobulus klasik yang berdekatan yang melepaskan sekret ke dalam duktus biliaris interlobularis sebagai pusatnya.<sup>5,16</sup>

Hepatosit merupakan sel berbentuk polihedral dengan batas yang jelas, inti bulat di tengah. Dapat ditemukan sel yang mengalami mitosis dengan inti besar atau inti 2. Didalam sitoplasma terdapat lisosom, peroksisom (mikrobodies), butir-butir glikogen serta tetes lemak.<sup>17</sup>

Sel stellata terdapat pada celah disse (perisinusoid) disebut juga sel penimbun lemak (liposit). Sel ini mampu menyimpan vitamin A. Pada sinusoid terdapat sel kupffer yang merupakan sel fagosit/makrofag yang berfungsi untuk

memfagosit eritrosit tua, memakan hemoglobin, dan mensekresi protein yang berkaitan dengan proses imunologik.<sup>17,18</sup>

Celah disse adalah celah yang memisahkan antara sel-sel endotel dengan hepatosit yang berisi mikrovilli dari hepatosit. Selapis sel endotel yang tidak kontinyu melapisi dinding sinusoid.<sup>17,18</sup>



**Gambar 2.** Potongan melintang histologi hepar

### 2.1.3 Fisiologi hepar

Hepar sebagai suatu organ memiliki fungsi dasar yaitu (1) filtrasi darah, (2) metabolisme karbohidrat, lemak, protein, hormon, dan xenobiotik, (3) membentuk faktor pembekuan darah, (4) menyimpan vitamin dan besi, dan (5) membentuk dan mengeluarkan empedu.<sup>19</sup>

Hepar memiliki laju aliran darah yang tinggi dan resistensi aliran yang rendah. Laju aliran darah dari vena porta ke hepar adalah sekitar 1050 ml/menit. Sedangkan laju aliran dari arteri hepatica menuju ke hepar sekitar 300 ml/menit,

sehingga laju aliran darah total ke hepar adalah 1350 ml/menit. Pada kondisi normal, resistensi terhadap aliran darah melalui hepar rendah. Sedangkan pada kondisi yang patologik seperti sirosis atau bekuan darah di vena porta, aliran darah ke hepar dapat sangat terganggu. Sama dengan aliran darah, aliran limfe dari hepar juga sangat tinggi. Pori pada sinusoid hepar bersifat sangat permeabel, mudah melewatkan protein dan cairan ke dalam sistem limfe. Konsentrasi protein dalam limfe dari hepar adalah sekitar 6 mg/dl. Permeabilitas epitel sinusoid hepar cukup tinggi sehingga memungkinkan sejumlah besar protein bocor yang dapat menyebabkan pembentukan limfe pada jumlah besar. Pada keadaan yang fisiologis, separuh dari semua limfe yang dibentuk tubuh dibentuk oleh hepar.<sup>14</sup>

Hepar memiliki fungsi sebagai organ metabolik. Hepar mengolah dan membentuk banyak bahan yang diangkut dari dan ke bagian tubuh lain. Fungsi utama hepar dalam metabolisme karbohidrat adalah mempertahankan konsentrasi glukosa dalam batas normal. Hepar dapat mengeluarkan kelebihan glukosa dari darah dan menyimpannya dalam bentuk glikogen. Jika kadar glukosa mulai turun, hepar dapat mengubah glikogen menjadi glukosa. Kedua hal tersebut disebut fungsi penyangga glukosa hepar. Pada saat konsentrasi glukosa darah turun dibawah normal, hepar mengubah asam amino dan gliserol menjadi glukosa melalui proses glukoneogenesis. Selain memetabolisme karbohidrat, hepar juga melakukan metabolisme pada lemak. Walaupun hampir semua sel dalam tubuh dapat memetabolisme lemak, aspek-aspek tertentu pada metabolisme lemak terutama terjadi di hepar. Proses metabolisme lemak yang terjadi di hepar antara

lain  $\beta$ -oksidasi lemak menjadi asetil-koenzim A berlangsung cepat di hepar dan membentuk banyak kolesterol, fosfolipid, dan sebagian besar lipoprotein. Kelebihan asetil-KoA dapat diubah dan digunakan sebagai energi. 80% kolesterol yang dibentuk di hepar diubah menjadi garam empedu, sisanya diangkut oleh lipoprotein ke jaringan tubuh. Kerja hepar dalam memetabolisme protein terdiri atas deaminasi asam amino, pembentukan urea, pembentukan protein plasma, dan interkonversi berbagai asam amino dan sintesis senyawa-senyawa metabolisme dari asam amino.<sup>19</sup>

Fungsi metabolik hepar yang lain yaitu menyimpan vitamin dan besi. Hepar dapat menyimpan cukup banyak vitamin D selama 4 bulan, vitamin A selama 10 bulan, dan vitamin B12 selama 1 tahun. Jika ketersediaan besi berlebihan, besi akan disimpan dalam bentuk ferritin dalam hepar. Hepar dapat membentuk fibrinogen, protrombin, globulin, akselerator, dan faktor VII yang penting dalam proses pembekuan darah. Kemampuan hepar dalam mendetoksifikasi dan mengeluarkan obat sudah banyak diketahui. Sehingga jika terjadi kerusakan maka menyebabkan akumulasi obat dan hormon dalam tubuh.<sup>20</sup>

Hepar juga menjadi salah satu organ yang penting dalam proses pencernaan. Sekresi empedu oleh hepar memiliki fungsi penting untuk (1) pencernaan dan penyerapan lemak dan (2) pengeluaran produk sisa dari darah. Garam empedu membantu emulsifikasi partikel-partikel lemak berukuran besar menjadi partikel-partikel halus yang diserang oleh enzim lipase. Garam empedu juga membantu transpor dan penyerapan produk-produk akhir pencernaan lemak masuk dan menembus membran mukosa usus. Empedu juga merupakan alat untuk ekskresi

beberapa produk sisa pentik dari darah, seperti bilirubin, produk akhir penguraian hemoglobin, dan kelebihan kolesterol yang disintesis oleh hepar.<sup>21</sup>

#### 2.1.4 Patologi Anatomi Hepar

Kerusakan yang terjadi pada hepar akibat bahan kimia ditandai dengan lesi awal yaitu lesi biokimiawi. Perubahan struktur pada hepar yang dapat tampak pada pemeriksaan mikroskopis adalah sebagai berikut:<sup>17,18</sup>

##### 1. Radang

Adalah reaksi pertahanan tubuh untuk melawan adanya jejas. Secara mikroskopis terlihat sel-sel fagosit antara lain polimorfonuklear dan monosit.<sup>17,18</sup>

##### 2. Fibrosis

Dapat terjadi jika regenerasi sel tidak cukup untuk mengatasi kerusakan sel. Secara makroskopis akan terlihat atrofi atau hipertrofi.<sup>17,18</sup>

##### 3. Degenerasi

Degenerasi dapat terjadi pada inti maupun sitoplasma. Beberapa degenerasi yang terjadi pada sitoplasma, antara lain:

###### a. Perlemakan

Adanya penimbunan trigliserid di dalam parenkim intraseluler. Pada hepar, penimbunan lemak terjadi akibat alkoholisme, diabetes melitus, malnutrisi, dan keracunan. Secara mikroskopis terlihat butiran lemak tertimbun dalam sel hepar,

mendesak inti sel ke tepi. Lemak terlihat sebagai rongga kosong dalam sel akibat larut sewaktu pemrosesan.<sup>17,18</sup>

b. Degenerasi Hyalin

Degenerasi ini sebagian besar disebabkan oleh akumulasi material protein. Terlihat bentuk masa yang homogen, jernih, eosinofilik pada pewarnaan hematoksilin eosin.<sup>17,18</sup>

c. Degenerasi mukoid

Akumulasi mukopolisakarida membentuk masa mukoid terletak di dalam sel, sehingga inti sel terdesak ke tepi memberi gambaran seperti cincin (*signet ring cell*). Apabila masa mukoid terletak di luar sel kemudian akan terbentuk struktur mirip bintang (*stellate cell*)<sup>17,18</sup>

d. Degenerasi Hidropik

Degenerasi ini mengalami perubahan sel yang lebih berat dibanding degenerasi albumin. Sitoplasma sangat membengkak, pucat, jernih, berisi banyak air. Bila terbentuk vakuol yang lebar sering disebut sebagai degenerasi vakuoler.<sup>17,18</sup>

e. Degenerasi Albumin

Sel membengkak dengan sitoplasma granuler. Organ yang terkena akan membesar dan konsistensi lunak. Sewaktu dipotong permukaan akan menonjol keluar.<sup>17,18</sup>

#### 4. Nekrosis

##### a. Nekrosis Koagulativa

Terjadi karena hilangnya fungsi sel secara mendadak disebabkan oleh hambatan kerja sebagian besar enzim. Kerja enzim sitoplasmik hidrolitik juga terhambat, maka tidak terjadi penghancuran jaringan, sehingga proses autolisi sangat minimal.

<sup>18,21</sup>

##### b. Nekrosis Likuefaktif

Tanda khas dari nekrosis ini adalah adanya perlunakan jaringan nekrotik disertai pencairan. Pencairan ini terjadi akibat kerja enzim hidrolitik yang dilepas oleh sel yang mati. <sup>18,21</sup>

##### c. Nekrosis Kaseosa

Nekrosis ini merupakan bentuk campuran nekrosis koagulatif dan likuefaktif. Dalam bentuk makroskopis teraba lunak kenyal seperti keju. Sedangkan mikroskopis akan terlihat masa amorf yang eosinofilik. <sup>18,21</sup>

Ada berbagai faktor pemicu yang dapat menyebabkan kerusakan hepar. Faktor-faktor tersebut antara lain obat, stress psikologis, dosis paparan, nutrisi, usia, dan penyakit.

##### a. Obat

Obat ini dapat merusak sel hepar yang berupa lesi ultrastruktur tanpa peradangan dan nekrosis sel sampai peradangan nyata dari bentuk ringan hingga bentuk luas. <sup>22,23</sup>

b. Stress psikologis

Stress mempengaruhi kerja *Hipophysis Pituitary Adrenal* (HPA) axis. Semua hormon yang dihasilkan oleh HPA axis memegang peranan penting dalam respon imun dan reaksi inflamasi sehingga hepar mudah terkena penyakit.<sup>24</sup>

c. Dosis paparan

Dosis paparan berpengaruh pada hepar sebagai tempat metabolime zat yang masuk ke dalam tubuh. Jika zat yang masuk bersifat toksik maka akan memicu kerusakan sel pada hepar.

d. Nutrisi

Status gizi individu mempengaruhi status kesehatan individu itu sendiri. Pada keadaan individu malnutrisi, individu tersebut lebih rentan mengalami kerusakan hepar karena sistem imun tubuh yang rendah. Sedangkan pada individu obesitas, individu tersebut rentan dengan penyakit *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*.

e. Usia

Pada individu usia lanjut, kemampuan imunitas tubuh melawan infeksi dan kecepatan respon imun menurun. Hilangnya efektivitas sistem imun pada orang tua biasanya disebabkan oleh perubahan kompartemen sel T yang terjadi akibat hasil involusi timus untuk menghasilkan IL-10. Sehingga individu usia tua rentan terkena penyakit hepar.

f. Penyakit

Ada berbagai etiologi penyebab penyakit hepar, salah satunya adalah virus hepatitis. Virus ini dapat menyebabkan terjadinya sirosis pada hepar. Sirosis hepar adalah penyakit progresif kronik yang dikarakteristikan oleh penyebaran inflamasi dan fibrosis pada hepar.

## **2.2 *Methanyl yellow***

### 2.2.1 Definisi *methanyl yellow*

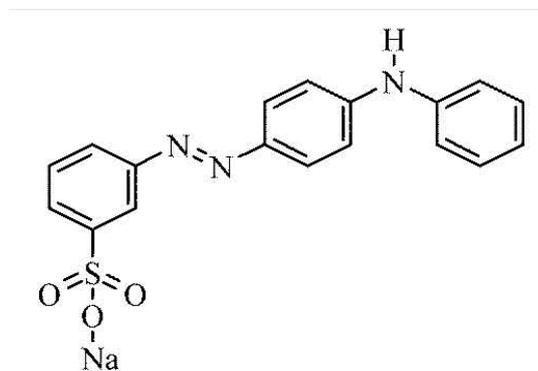
*Methanyl yellow* adalah pewarna sintetik berbentuk serbuk, berwarna kuning kecoklatan, bersifat larut dalam air dan alkohol, agak larut dalam benzen dan eter, serta sedikit larut dalam aseton. Pewarna ini biasanya digunakan sebagai pewarna pada tekstil, kertas, tinta, plastik, kulit, dan cat, serta sebagai indikator asam-basa di laboratorium.<sup>1</sup> Tetapi di Indonesia, *methanyl yellow* sering disalahgunakan untuk menjadi berbagai jenis pangan antara lain kerupuk, mi, tahu, dan pangan jajanan yang berwarna kuning, seperti gorengan.<sup>3</sup>

Efek jangka pendek dari penggunaan *methanyl yellow* adalah sakit perut, diare, demam, sakit kepala, mual dan muntah-muntah. Pada jangka panjang, bahan tambahan pangan ini dapat menimbulkan kanker, gangguan saraf, gangguan fungsi hepar, iritasi lambung, dan gangguan fungsi sel.<sup>1,2</sup>

Ciri umum pangan yang mengandung *methanyl yellow* adalah berwarna kuning mencolok, cenderung berpendar, dan adanya titik-titik warna karena tidak homogen.<sup>28</sup>

### 2.2.2 Struktur kimia *methanyl yellow*

*Methanyl yellow* termasuk dalam golongan azo. Pewarna azo bersifat stabil dalam berbagai rentang pH, stabil pada pemanasan, dan tidak memudar bila terpapar cahaya atau oksigen. Oleh karena itu pewarna azo sering digunakan karena cocok pada setiap jenis pangan. Tetapi salah satu kekurangan pewarna azo adalah tidak larut dalam minyak atau lemak. Hanya bila pewarna azo digabungkan dengan molekul yang bersifat larut lemak atau bila pewarna azo tersebut didispersikan dalam bentuk partikel halus, maka lemak atau minyak dapat terwarnai. Struktur *methanyl yellow* terdapat ikatan N=N. *Methanyl yellow* dengan warna kuning dibuat dari asam metanilat dan difenilamin. Zat pewarna ini sintetis ini memiliki rumus  $C_{18}H_{14}N_3O_3SNa$ .<sup>1,29</sup>



**Gambar 3.** Struktur kimia *methanyl yellow*

### 2.2.3 Metabolisme *methanyl yellow*

Pada penelitian dengan memasukkan zat warna azo ke dalam makanan, zat warna azo yang masuk ke dalam pencernaan hewan ini direduksi oleh mikroflora yang berada di dalam saluran pencernaan pada kondisi anaerobik. Ikatan azo yang

direduksi menghasilkan produk samping atau intermediat yaitu turunan amino azo benzen yang dapat berkembang menjadi karsinogen. Reduksi azo dikatalisa oleh enzim azo reduktase di dalam hepar sama dengan reduksi azo oleh mikroorganisme yang ada di dalam pencernaan pada kondisi anaerobik.<sup>30</sup>

Reduksi azo secara enzimatik dikatalisa oleh suatu enzim yang disebut azo reduktase. Enzim ini sensitif terhadap oksigen, sehingga aktivitas maksimum diperoleh pada kondisi anaerobik. Hasil penelitian ini masih kurang jelas apakah azoreduktase secara langsung mengkatalisa transfer elektron akhir ke campuran zat. Pada penelitian yang lainnya mengatakan bahwa reduksi azo terjadi bersama dengan terbentuknya flavin yang tereduksi secara enzimatik, tetapi transfer elektron akhir terjadi secara non enzimatik.<sup>31</sup>

Mekanisme dasar pemutusan ikatan azo terjadi bersamaan dengan reoksidasi dari nukleotida yang dibangkitkan secara enzimatik. Selama nukleotida direduksi dari sistem pengangkutan elektron, zat warna berperan sebagai oksidator. Elektron yang dilepas oleh nukleotida yang mengalami oksidasi akan diterima oleh campuran azo (aseptor elektron akhir) melalui FAD (Flavin Adenin Dinucleotida) sehingga zat warna dapat direduksi menjadi amina-amina yang bersesuaian. Flavoprotein mengkatalisa pembentukan flavin-flavin tereduksi dengan regenerasi dari Nikotinamida Adenin Dinucleotida fosfat (NADPH). Setelah ikatan azo terurai secara enzimatik, maka bagian amina aromatik akan diabsorpsi oleh usus dan diekskresikan melalui urin.<sup>31</sup>

#### 2.2.4 Bahaya *methanyl yellow*

*Methanyl yellow* bersifat iritan jika tertelan dapat menyebabkan iritasi saluran cerna. Selain itu, senyawa ini dapat pula menyebabkan mual, muntah, sakit perut, diare, demam, lemah, dan hipotensi. Efek jangka pendek dari penggunaan *methanyl yellow* adalah sakit perut, diare, demam, sakit kepala, mual dan muntah-muntah. Pada jangka panjang, bahan tambahan pangan ini dapat menimbulkan kanker tumor, gangguan saraf, gangguan fungsi hepar, iritasi lambung, dan gangguan fungsi sel.<sup>1,2</sup>

Pada penelitian mengenai paparan kronik *methanyl yellow* terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan melalui pakannya selama 30 hari, diperoleh hasil bahwa terdapat perubahan hispatologi dan ultrastruktural pada lambung, usus, ginjal, dan hepar. Hal tersebut menunjukkan efek toksik *methanyl yellow* terhadap tikus.<sup>32</sup>

Penelitian lain yang menggunakan tikus galur Wistar sebagai hewan ujinya menunjukkan hasil bahwa konsumsi *methanyl yellow* dalam jangka panjang dapat mempengaruhi sistem saraf pusat yang mengarah pada neurotoksisitas.<sup>33</sup>

#### 2.2.5 Bahaya *methanyl yellow* pada hepar

Pada saat zat kimia masuk kedalam tubuh, zat kimia tersebut mengalami beberapa proses yaitu absorpsi, distribusi, dan pengikatan untuk sampai di tempat kerja dan menimbulkan efek. Absorpsi adalah proses penyerapan. Untuk mencapai organ target, metabolisme tingkat pertama pada proses ini berlangsung di hepar. Zat kimia ini dapat merusak sel hepar yang berupa lesi ultrastruktur

tanpa peradangan dan nekrosis sel sampai peradangan nyata dari bentuk ringan hingga bentuk luas.<sup>22,23</sup>

Penelitian sebelumnya menyimpulkan bahwa *methanyl yellow* yang diinduksi pada mencit ditemukan adanya lesi patologis berupa inflamasi fokal hepar dan hepatoma. Menurut penelitian Rituparna Sakrar dan Apurba Rattan Ghosh, pemberian pewarna azo pada mencit menghasilkan gambaran histopatologi berupa degenerasi sel hepatosit, pengurangan isi sitoplasma, inti sel piknotik, dan kerusakan terutama daerah sekitar vena sentralis.<sup>8</sup>

#### 2.2.6 Dosis berbahaya *methanyl yellow*

Kadar toksisitas *methanyl yellow* cukup rendah. Variasi nilai LD<sub>50</sub> pewarna azo berkisar antara 250 – 2000 mg/kg berat badan, hal ini menjelaskan bahwa dosis letal dapat tercapai jika seseorang mengkonsumsi beberapa gram pewarna azo dalam dosis tunggal. Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan oleh Sakar R dan R. Ghosh, dengan dosis sekitar 3000 mg/kgBB telah terjadi kerusakan pada organ tubuh mencit percobaan.<sup>8</sup> Pada penelitian Iwan T. Budiarmo, G. Nainggolan Sihombing, Oey Kam Nio menemukan bahwa dengan dosis mencapai 1350 mg/kgBB mencit percobaan mengalami toksisitas kronik yang berupa inflamasi lokal hepar, hidronefrosis, hepatoma, dan limfoma.<sup>34</sup>

## 2.3 Meniran (*Phyllanthus niruri* L)

### 2.3.1 Definisi meniran (*Phyllanthus niruri* L)

Meniran merupakan herba, semusim, tumbuh tegak, tinggi 30-50 cm, bercabang–cabang. Batang berwarna hijau pucat. Daun tunggal, letak berseling. Helai daun bundar memanjang, ujung tumpul, pangkal membulat, permukaan bawah berbintik kelenjar, tepi rata, panjang sekitar 1,5 cm, lebar sekitar 7 mm, berwarna hijau. Dalam satu tanaman ada bunga betina dan bunga jantan. Bunga jantan keluar di bawah ketiak daun, sedangkan bunga betina keluar di atas ketiak daun. Buahnya kotak, bulat pipih, licin, bergaris tengah 2-2,5 mm. Bijinya kecil, keras, berbentuk hepar, berwarna coklat.<sup>35</sup>

Herba meniran memiliki sistematika sebagai berikut: kingdom Plantae, divisi Spermatophyta, subdivisi Angiospermae, kelas Dicotyledonae, bangsa Euphorbiales, suku Euphorbiaceae, marga *Phyllanthus*, jenis *P. niruri* Linn.<sup>36</sup>



**Gambar 4. Meniran**

Nama lain dari *Phyllanthus niruri* L. adalah *Phyllanthus urinaria* L., *Phyllanthus alatas* BI, *Phyllanthus cantonensis* Hornem, *Phyllanthus echinatus* Wall, *Phyllanthus leptocarpus* Wight. Nama daerah Jawa: meniran, meniran merah, meniran hijau. Sunda: memeniran. Maluku: gosau cau, hsieh hsia chu.<sup>37</sup>

Meniran (*Phyllanthus niruri* L) dari famili Euphorbiaceae merupakan salah satu tanaman yang dikembangkan menjadi salah satu bahan pengobatan herbal. Ekstrak herba meniran telah banyak digunakan sebagai obat disentri, influenza, vaginitis, tumor, diabetes, diuretik, batu ginjal, antihepatotoksik, antihepatitis-B, anti-hyperglycemic dan antibakteri.<sup>9</sup>

### 2.3.2 Komposisi dan fungsi meniran (*Phyllanthus niruri* L)

Berbagai macam bahan organik telah ditemukan dalam herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.). Beberapa golongan zat utama yang terkandung adalah lignan, tanin, polifenol, alkaloid, flavonoid, terpenoid dan steroid.<sup>38,39</sup> Berikut adalah zat yang telah diisolasi dari ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.):

#### 1) Lignan

Golongan lignan yang terkandung dalam tanaman ini terbagi menjadi dua jenis yaitu *1,4-diarylbutane* (*phyllanthin*, *niranthin*, *secoisolariciresinol trimethyl ether*, *hydroxy-niranthin*, *nirphyllin* , *2,3-desmethoxy seco-iso-lintetralin* , *2,3-desmethoxy seco-isolintetralin diacetate*, *linnanthin*, dan *demethylenedioxy-niranthin*) dan *1-aryltetralin* (*hypo-phyllanthin*, *nirtetralin*, *phyltetralin*, *lintetralin*, *isolintetralin*, dan *neonirtetralin*). Juga ditemukan neolignan (*phyllnirurin*) dan jenis lain (*seco-4-hydroxylintetralin*, *dibenzylbutyrolactone*, *hinokinin*) pada tanaman ini.<sup>39</sup>

## 2) Courmarin, tanin dan polifenol

Golongan courmarin, tanin dan polifenol yang telah diisolasi dari tanaman ini yaitu *gallic acid*, *ellagic acid*, *brevifolin carboxylic acid*, *ethyl brevifolin carboxylate*, *methyl brevifolin carboxylate*, *geraniin*, *corilagin*, *phyllanthusiin D*, *amariin*, *amariinic acid*, *elaecarpusin*, *geraniinic acid B*, *catechin*, *epicatechin*, *gallo-catechin*, *epigallocatechin*, *epicatechin 3-O-gallate*, *epigallo-catechin 3-Ogallate*.<sup>38</sup>

## 3) Flavonoid

Golongan flavonoid yang telah diisolasi yaitu *quercetin*, *rutin*, *astragalin*, *quercitrin*, *isoquercitrin*, *kaempferol-4'-rhamnopyranoside*, *eridictyol-7-rhamnopyranoside*, *fisetin-4'-O-glucoside*, *quercetin-3-Oglucopyranoside*, *kaempferol-3-O-rutinoside*.<sup>38</sup>

## 4) Terpenoid

Golongan terpenoid yang telah diisolasi yaitu : *lupeol*, *lupeol acetate*, *phyllnb antenol*, *phyllantenone*, *phyllanteol*, *tetracosahexa-cis-2-cis-6-cis-10-trans-14-trans-18-trans-22-en-1-ol,3-7-11-15-19-23-hexamethyl*, *limonene*, *phytol*, *phyllanthusone*.<sup>39</sup>

## 5) Alkaloid

Golongan alkaloid yang telah diisolasi dari tanaman ini yaitu: *deca-trans-2-cis-4-dienamide*, *octa-trans-2-trans-4-dienamide* dan *pentacosanol ester*.<sup>39</sup>

Pada penelitian sebelumnya, filantin dilaporkan sebagai konstituen terapi aktif dan berfungsi sebagai agen hepatoprotektif.<sup>40</sup>

### 2.3.3 Mekanisme meniran (*Phyllanthus niruri L*) dalam tubuh

Sebuah penelitian eksperimental laboratorik pada mencit menunjukkan bahwa *Phyllanthus* mempunyai efek terhadap respon imun nonspesifik maupun spesifik. Efeknya terhadap respon imun nonspesifik yaitu meningkatkan fagositosis dan kemotaksis makrofag, kemotaksis neutrofil, sitotoksitas sel NK dan aktifitas hemolisis komplemen, sedangkan terhadap respon imun spesifik, pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* meningkatkan proliferasi sel limfosit T, meningkatkan sekresi TNF $\alpha$  dan IL-4 serta menurunkan aktifitas sekresi IL-2 dan IL-10. Dari uji klinis ekstrak *P. niruri* pada manusia dinyatakan bahwa ekstrak *Phyllanthus* meningkatkan kadar IFN $\gamma$ , kadar CD4 dan rasio CD4/CD8.<sup>41</sup>

### 2.3.4 Manfaat meniran (*Phyllanthus niruri L*) pada hepar

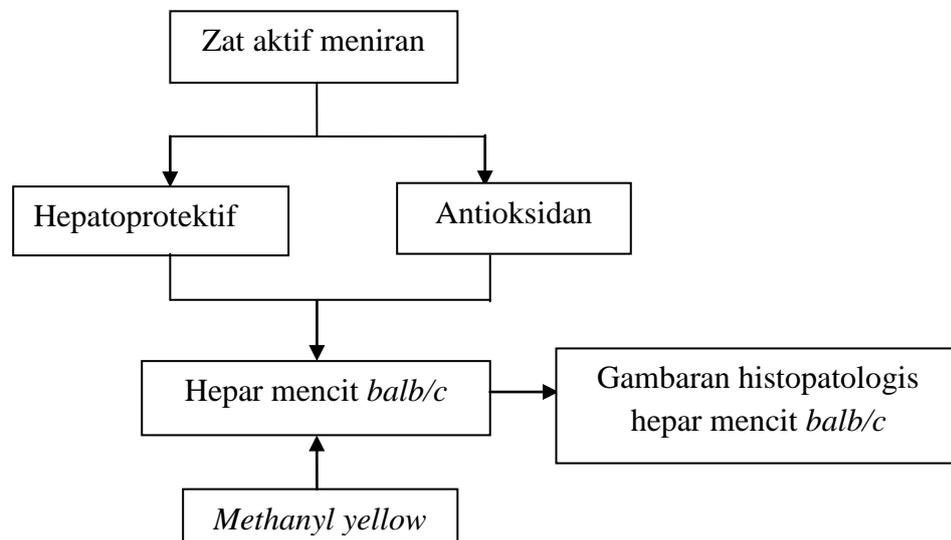
Kandungan tumbuhan meniran secara umum dibagi antara lain oleh kandungan senyawa turunan lignan, alkaloid, flavonoid, dan triterpenoid. Lignan, secara biogenetik adalah produk kombinasi antara dua unit fenilpropan turunan asam sinamat, C6-C3. Salah satu senyawa utama golongan lignan yaitu filantin.<sup>42,43</sup>

Filantin merupakan salah satu komponen utama *Phyllanthus niruri* Linn yang hepatoprotektif dari zat toksik (antihepatotoksik) baik berupa parasit, obat-obatan, virus maupun bakteri. Pada penelitian lain juga menunjukkan bahwa filantin yang diisolasi dari ekstrak heksan *P. niruri* L. menunjukkan aktivitas melindungi sel hepatosit hepar dari karbon tetraklorida dan sitotoksitas yang diinduksi dengan galaktosamin.<sup>44</sup>

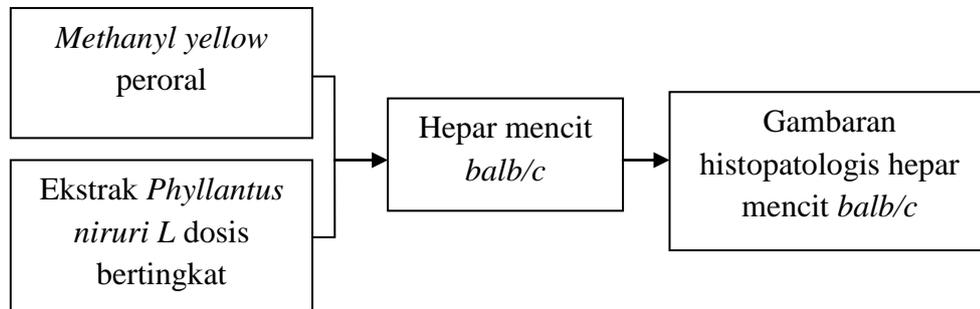
Meniran secara ekstensif digunakan untuk penyakit hepar (antihepatotoksik). Efek ekstrak air *P. niruri* L. pada hepar, ginjal dan pada uji hepatotoksik CCl<sub>4</sub> telah dipelajari. Hasil pemilihan menyatakan bahwa *P. niruri* L. mempunyai aktivitas antioksidan dan hepatoprotektif.<sup>42,43</sup>

Flavonoid juga merupakan salah satu senyawa yang terkandung dalam meniran. Pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa flavonoid bersifat *free radical scavenger*. Pada penelitian yang lainnya, daya antioksidan flavonoid mampu menjaga konsentrasi protein mikrosomal hepar. Flavonoid mencegah terjadinya ikatan metabolit dan protein dengan membentuk kompleks non toksik yang kemudian dikeluarkan oleh tubuh.<sup>45</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep



## 2.6 Hipotesis

### 2.6.1 Hipotesis mayor

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun meniran (*Phyllanthus niruri* L) terhadap gambaran histopatologis hepar mencit *balb/c* dengan induksi *methanyl yellow*.

### 2.6.2 Hipotesis minor

1. Mengetahui perbedaan gambaran histopatologis hepar mencit Balb/c antara kelompok pemberian *methanyl yellow* peroral dosis 63 mg/hari selama 30 hari dengan kelompok kontrol.
2. Mengetahui perbedaan gambaran histopatologis hepar mencit Balb/c antara kelompok pemberian *methanyl yellow* peroral dosis 63 mg/hari dan ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dosis 0,14% sebanyak 1 ml selama 30 hari dengan kelompok kontrol.
3. Mengetahui perbedaan gambaran histopatologis hepar mencit Balb/c antara kelompok pemberian *methanyl yellow* peroral dosis 63 mg/hari

dan ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) dosis 0,28% sebanyak 1 ml selama 30 hari dengan kelompok kontrol.

4. Mengetahui perbedaan gambaran histopatologis hepar mencit Balb/c antara kelompok pemberian *methanyl yellow* peroral dosis 63 mg/hari dan ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) dosis 0,56% sebanyak 1 ml selama 30 hari dengan kelompok kontrol.
5. Mengetahui perbedaan gambaran histopatologis hepar mencit Balb/c antar kelompok perlakuan.