

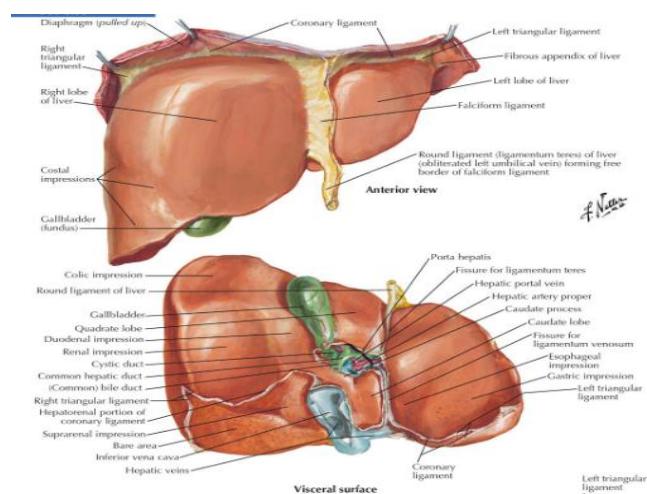
BAB II

DASAR TEORI

2.1 Hepar

2.1.1 Anatomi hepar

Hepar terbagi menjadi lobus kiri dan lobus kanan yang dipisahkan oleh ligamentum falsiformis, di inferior oleh fissura ligamentum teres dan di posterior ligamentum venosum. Lobus kanan hepar enam kali lebih besar dari kiri dan 3 bagian utama yaitu lobus kanan atas, lobus caudatus dan lobus quadrates. Di antara kedua lobus terdapat porta hepatis, jalur masuk dan keluar pembuluh darah, saraf dan duktus. Hepar dikelilingi oleh kapsula fibrosa yang dinamakan kapsul Glisson dan dibungkus peritoneum pada sebagian besar keseluruhan permukaannya.^{6,7,8}



Gambar 1. Anatomi Hepar⁸

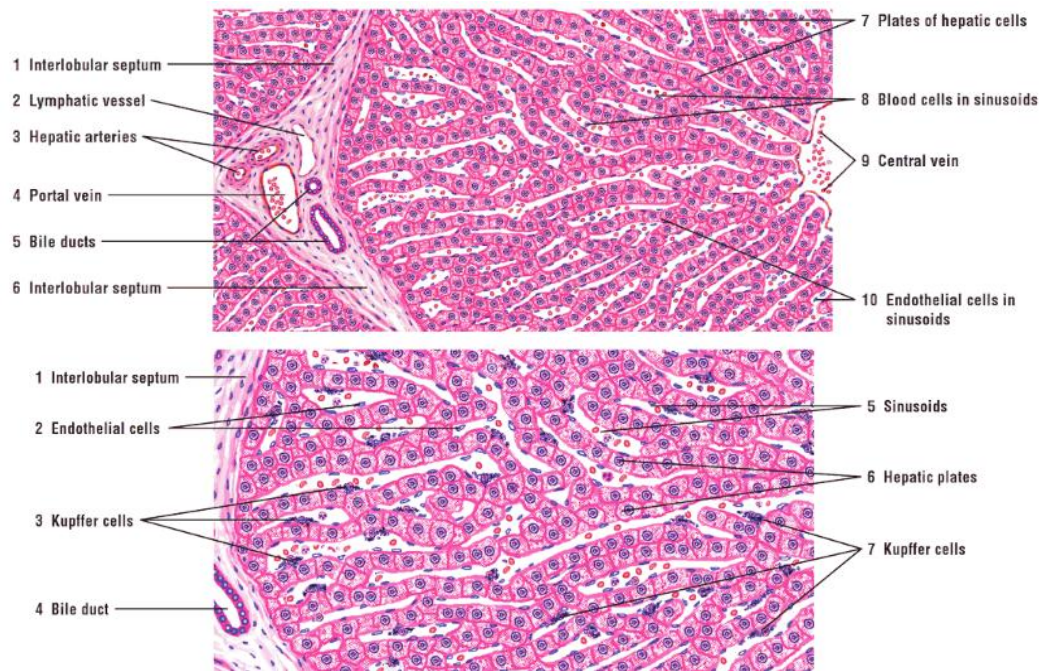
Hepar tersusun atas beberapa lobuli hepatis. Didalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat canalis hepatis yang berisi cabang-cabang arteria hepatica, vena portae hepatis, dan sebuah cabang *ductus choledochus*. Darah arteria dan vena berjalan di antara sel-sel hepar melalui sinusoid dan di alirkan ke vena sentralis.⁷

Perdarahan hepar berasal dari vena porta hepatica yang berasal dari lambung yang kaya akan nutrien, cabang dari arteri koliaka yang kaya akan oksigen dan usus yang juga kaya akan nutrien. Pembuluh darah tersebut masuk hati melalui porta hepatis. Selanjutnya, dalam porta tersebut vena porta dan arteri hepatica akan bercabang menjadi dua yakni ke lobus kiri dan ke lobus kanan. Darah dari arteri hepatica dan vena porta mengalir dari perifer lobulus ke sinusoid. Vena sentral dari lobulus hati membentuk vena hepatica. Terdapat juga saluran empedu yang membentuk kapiler empedu yang dinamakan kanalikuli empedu di antara lembaran sel hati. Plexus hepaticus ganglia simpatis T7-T10, bersinaps dalam plexuscoeliacus, nervus vagus dextra dan sinistra serta phrenicus dextra.^{7,8}

2.1.2 Histologi hepar

Hepar memiliki jaringan ikat sangat sedikit. Terdapat selapis jaringan ikat fibrosa yang menutupinya setebal 70-100 μ m yang disebut kapsula Glisson. Jaringan paling tebal pada porta hepatis dan jaringan ikat berlanjut ke ruang interlobularis sambil menunjang sistem vaskular, saluran empedu dan pembuluh limfe, membagi hati dalam lobus dan lobulus. Jaringan ikat interlobularis sulit dilihat. Kelompok dari arteri, vena, pembuluh limfe dan saraf, berikutan dengan jaringan ikat penunjangnya, disebut trias portal (*portal canal, portal area*).⁹

Gambaran histologi hepar pada pembesaran kecil terlihat susunan massa epitelial, sel-sel hepatosit yang terdiri atas lempeng-lempeng bergabung. Sinusoid darah mengisi ruang antara lempeng-lempeng tersebut. Ruang sinusoid yang terdapat antara lempeng hepar dibatasi oleh sel retikulum endotelial. Dalam lobulus hepar terdapat sel parenkim hepar, sel dinding sinusoid hepar, dan sel darah dalam lumen sinusoid yaitu hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag/Kupffer, dan sel stellate. Sel Kupffer untuk memfagosit eritrosit, memakan hemoglobin dan mensekresi protein berkaitan proses sitokin.^{8,10}



Gambar 2. Histologi Hepar.¹¹

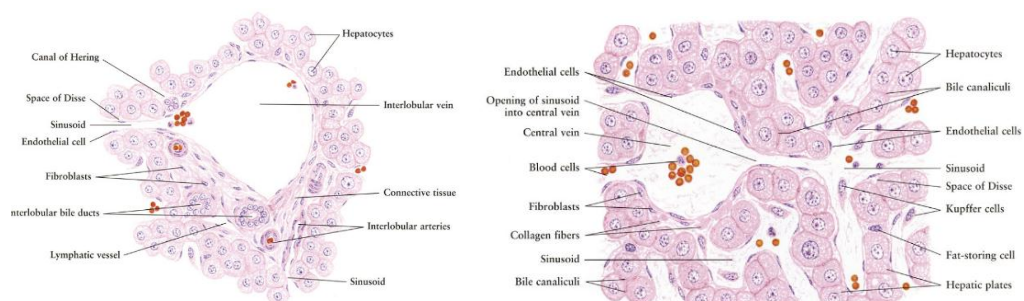
Aliran darah dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatic.

Asinus hepatic berbentuk seperti buah *berry*, terletak di traktus portal. Asinus ini terletak di antara 2 atau lebih venula hepatic terminal, dimana darah mengalir dari traktus portalis ke sinusoid, lalu ke venula tersebut. Asinus ini terbagi menjadi 3 zona, zona 1 paling dekat traktus portal, zona 3 paling jauh dan sedikit oksigen. Zona 2 antara zona 1 dan 3. Zona 3 ini paling mudah terkena jejas iskemik.^{11,12}

Sel hepatosit berderet radier dan membentuk lapisan sebesar 1-2 sel. Hepatosit merupakan sel berbentuk polihedral dengan batas yang jelas, inti bulat di tengah. Lempeng sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Di

dalam sitoplasma terdapat lisosom, peroksisom (microbodies), butir-butir glikogen serta tetes lemak.¹²

Celah di antara 14 lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid. Sinusoid hepar adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat yang tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel, yaitu sel endotel dengan inti pipih gelap, sel kupffer fagositik dengan inti ovoid, dan sel stelat atau liposit hepatic yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena portal dan arteri hepatic, yang membawa darah kaya akan nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya akan oksigen dari jantung.^{10,12}



Gambar 3. Histologi Trias Portal Intralobulus Hepar.¹³

Sel stellata terdapat pada celah Disse (perisinusoid) atau disebut juga sel penimbun lemak (liposit). Sel ini mampu menyimpan vitamin A yang diberikan

dari luar dalam tetesan-tetesan lemak. Sel ini diduga mampu berdeferensiasi menjadi fibroblas yang ada dalam lobulus.¹²

Lobulus berbentuk prisma poligonal dengan ukuran 1-2 mm, dan pada potongan melintang terlihat berbentuk heksagonal. Pada gambaran heksagonal vena sentralis di tengah dan kanal portal di tepi 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 berdekatan yang melepaskan sekret ke dalam duktus biliaris interlobularis sebagai pusatnya.^{12,13}

Sel hepatosit merupakan sel yang kompleks, sel yang aktif secara metabolik dengan berbagai fungsi, yaitu fungsi dalam metabolisme lipoprotein, glukoneogenesis, glikogenolisis, detoksifikasi limbah, ekskresi empedu, dan lain sebagian. Hepatosit menyimpan glikogen berlimpah.^{14,15}

2.1.3 Patologi Hepar

2.1.3.1 Degenerasi hepar

Degenerasi dibagi menjadi tiga macam, yaitu degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan degenerasi lemak.¹⁶ Degenerasi parenkimatosa adalah

degenerasi yang paling ringan derajatnya, bersifat reversibel. Degenerasi ini 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. Degenerasi hidropik adalah degenerasi yang terjadi pada hepar dengan ciri-ciri sel hepar membengkak sampai dua kali normal. Bersifat reversibel dan sering disebut juga *balooning 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. Degenerasi dapat diukur dengan penilaian Manja Roenigk.¹⁷

Kerusakan struktur hepatosit ditandai adanya perubahan degeneratif yang terdiri dari: degenerasi keruh, degenerasi hidropik, degenerasi lemak, dan nekrosis. Degenerasi keruh merupakan tingkat kerusakan struktur hepatosit ringan dan tingkat kerusakan struktur ke-1 yang ditandai dengan ciri-ciri antara lain: hepatosit membengkak, sitoplasma bergranula, dan tidak homogen. Hal ini disebabkan karena terjadi pemasukan air ke dalam hepatosit, sehingga sel

membengkak. Organela-organela sel juga turut menyerap air dan membengkak, sehingga mengakibatkan sitoplasma nampak bergranula. Degenerasi hidropik merupakan tingkat kerusakan struktur ke-2 ditandai ciri-ciri: sitoplasma mengalami vakuolisasi, vakuola-vakuola nampak jernih dan terjadi karena peningkatan pemasukan air ke dalam sel dan kemudian air memasuki vakuola-vakuola tersebut.^{17,18}

Degenerasi lemak merupakan tingkat kerusakan struktur ke-3, yang ditandai dengan ciri-ciri antara lain: di dalam sitoplasma hepatosit terbentuk satu vakuola besar yang berisi lemak, sehingga nukleus terdesak ke tepi sel. Lemak dalam bentuk trigliserida tidak dapat dikeluarkan dari dalam hepatosit dan tertimbun dalam vakuola yang terdapat di tengah hepatosit.^{17,19}

2.1.3.2 Jejas Sel

Jejas pada organ dapat berupa jejas reversibel dan jejas ireversibel. Jejas reversibel adalah jejas yang dapat kembali kekeadaan seperti semula ketika faktor pencetusnya sudah dapat diatasi, sedangkan jejas ireversibel adalah jejas yang permanen dan tidak dapat kembali kekeadaan yang normal.²⁰

a. Jejas Reversibel

1. Pembengkakan

Pembengkakan adalah bentuk yang terdapat hampir pada semua bentuk jejas sel, sebagai akibat adanya pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel.²⁰

2. Perlemakan hati

Perlemakan hati terjadi ketika akumulasi trigliserida pada sel-sel hepar sudah terlalu banyak, akumulasi ini timbul karena beberapa faktor. Faktor yang pertama adalah konsumsi lemak yang berlebihan, karena salah satu fungsi hepar adalah menyimpan cadangan lemak. Faktor yang kedua adalah terjadinya kerusakan ada tempat penyimpanan lemak. Lemak pada hepar disimpan pada sel-sel hepar, ketika terjadinya kerusakan sel hepar maka fungsi penyimpanan tidak akan bisa maksimal.²⁰

b. Jejas Ireversibel

1. Nekrosis hepar

Nekrosis sel dapat terjadi langsung atau dapat mengikuti degenerasi sel (jejas reversibel) yang ditandai dengan ciri-ciri antara lain: nukleus mengkerut (piknosis), nukleus pecah menjadi fragmen-fragmen (kariokinesis), nukleus lisis

(kariolisis), membran sel mengalami lisis sehingga batas antar sel tidak nampak jelas.^{16,20}

Berdasarkan lokasinya nekrosis terbagi menjadi tiga yaitu nekrosis fokal, nekrosis zona, nekrosis submasif. Nekrosis sel hati fokal adalah nekrosis yang terjadi secara acak pada satu sel atau sekelompok kecil sel pada seluruh daerah lobulus-lobulus hati. Nekrosis ini dikenali pada biopsi melalui badan asidofilik (*councilman*) yang merupakan sel hati nekrotik dengan inti piknotik atau lisis dan sitoplasma terkoagulasi berwarna merah muda. Selain itu dapat dikenali juga pada daerah lisis sel hati yang dikelilingi oleh kumpulan sel Kupffer dan sel radang. Nekrosis zona sel hati adalah nekrosis sel hati yang terjadi pada regio-regio yang identik disemua lobulus hati, sedangkan nekrosis submasif merupakan nekrosis sel hati yang meluas melewati batas lobulus, sering menjembatani daerah portal dengan vena sentralis (*bridging necrosis*).^{16,20}

Sedangkan berdasarkan bentuknya, dapat dibagi menjadi tiga macam:

- 1) 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 autolisis sangat minimal.^{17,20}

2) 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.^{15,20}

3) 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.^{15,20}

2. Fibrosis

Merupakan kerusakan sel yang tidak disertai dengan regenerasi, sehingga dalam makroskopis dapat berupa atrofi maupun hipertrofi.²⁰

3. Sirosis

Fibrosis yang berlangsung kronik akan menyebabkan hepar dipenuhi oleh jaringan parut yang berfungsi untuk memperbaiki jejas, dimana jaringan parut inilah yang menjadi masalah pada hepar. Hepatosis yang telah diperbaiki dan dikelilingi jaringan parut inilah yang disebut dengan sirosis.²⁰

2..2 Minyak Goreng

Minyak goreng adalah suatu bahan yang digunakan untuk menghantarkan panas, menambah rasa pada masakan, menambah nilai gizi dan kalori pada masakan yang tersusun dari asam lemak dan trigliserida. Minyak merupakan suatu bahan yang berasal dari lemak, baik hewan atau tumbuhan.² Komposisi utama dari minyak adalah asam lemak dan gliserida, asam lemak dengan rantai C-nya yang panjang. Asam lemak merupakan asam karboksilat yang diperoleh dari hidrolisis suatu lemak atau minyak. Sedangkan gliserida merupakan ester dari gliserol.²¹

Asam lemak yang umum ditemukan dalam minyak adalah asam, lemak stearat, palmitat, oleat, linoleat, dan linolenat. Senyawa-senyawa seperti fosfolipida, fosfatida, karoten, tokoferol, belerang, juga terkandung dalam minyak walaupun jumlahnya sedikit.²¹

Minyak goreng dapat diklasifikasi berdasarkan ada atau tidak ikatan ganda dalam struktur molekulnya. Dalam hal ini, minyak goreng terbagi menjadi minyak dengan asam lemak jenuh (*saturated fatty acids*) dan minyak dengan asam lemak tak jenuh tunggal (*monounsaturated fatty acids*/MUFA) maupun majemuk (*polyunsaturated fatty acids*/PUFA).²

Minyak dengan asam lemak jenuh (*saturated fatty acids*) merupakan asam lemak yang mengandung ikatan tunggal pada rantai hidrokarbonnya. Minyak ini bersifat stabil dan tidak mudah bereaksi atau berubah menjadi asam lemak jenis lain. Asam lemak jenuh yang terkandung dalam minyak goreng pada umumnya terdiri dari asam oktanoat, asam dekanoat, asam laurat, asam miristat, asam palmitat dan asam stearat.²

Minyak dengan asam lemak tak jenuh tunggal (*monounsaturated fatty acids*/MUFA) maupun majemuk (*polyunsaturated fatty acids*/PUFA) merupakan asam lemak yang memiliki ikatan atom karbon rangkap pada rantai hidrokarbonnya. Semakin banyak jumlah ikatan rangkap (*polyunsaturated*), semakin mudah berubah menjadi asam lemak jenuh. Asam lemak tidak jenuh yang terkandung dalam minyak goreng adalah asam oleat dan asam linolenat.²

Minyak yang baik adalah minyak dengan kandungan asam lemak tak jenuh yang lebih banyak dibandingkan dengan kandungan asam lemak jenuhnya. Salah satunya adalah minyak nabati. Minyak goreng jenis ini mengandung sekitar 80% asam lemak tak jenuh, kecuali minyak goreng kelapa sawit.²²

2.2.1 Efek Pemanasan Minyak Goreng

Selama penggorengan berlangsung terjadi perubahan fisika kimia, baik pada makanan yang digoreng maupun minyak yang dipakai sebagai media untuk menggoreng (memanaskan). Bila suhu pemanasan lebih tinggi dari suhu normal (168-196 °C), akan terjadi percepatan proses degradasi dan oksidasi minyak goreng.²³

Reaksi hidrolisis disebabkan oleh kandungan dalam air bahan pangan yang digoreng. Enzim lipase pada lemak atau minyak mampu menghidrolisis trigliserida sehingga menghasilkan asam lemak bebas dan gliserol.²⁴

Oksidasi menghasilkan radikal bebas (molekul yang mudah bereaksi dengan unsur lain) berupa asam lemak bebas dari pemecahan ikatan rangkap.²⁴ Proses ini dipercepat oleh faktor-faktor seperti cahaya, panas, peroksida lemak atau hidroperoksida, logam-logam berat seperti Cu, Fe, CO, dan Mn. Umumnya kerusakan oksidasi terjadi pada asam lemak tak jenuh, namun bila minyak dipanaskan suhu 100 °C atau lebih, asam lemak jenuh juga dapat teroksidasi. Penggorengan dengan suhu 200 °C menimbulkan kerusakan lebih mudah pada minyak yang memiliki derajat ketidak jenuhan tinggi.²²

Oksidasi dapat terjadi melalui dua jenis mekanisme, yaitu auto-oksidasi dan foto-oksidasi. Reaksi auto-oksidasi melibatkan pembentukan radikal bebas yang sangat tidak stabil, yang merupakan inisiator terjadinya reaksi rantai. Pada reaksi fotooksidasi, terjadi interaksi antara ikatan rangkap minyak dan radikal oksigen bebas yang sangat reaktif. Kedua jenis reaksi oksidasi ini menghasilkan produk reaksi primer, yaitu hidroperoksida, yang sangat tidak stabil.²⁵

Pemanasan minyak terputus (dipanaskan-didinginkan-dipanaskan) selama beberapa hari menyebabkan destruksi minyak makin cepat dan mengalami dekomposisi. Minyak goreng yang digunakan lebih dari 4 kali pemanasan akan mengalami oksidasi (reaksi dengan udara) yang ditandai dengan terbentuknya peroksida.²²

2.2.2 Dampak Minyak Goreng Penggunaan Berulang terhadap Tubuh

Beberapa studi pada tikus menunjukkan bahwa pemberian diet tinggi lemak trans menyebabkan terjadinya resistensi insulin, peningkatan berat badan, akumulasi massa lemak terutama trigliserida pada organ hati karena terjadi penurunan oksidasi lipid dan peningkatan sintesis asam lemak. Hal ini dapat memicu terjadinya obesitas, sindrom metabolik dan hepatic steatosis dan lipotoksisitas.²⁶

Dampak lain dari penggunaan minyak goreng penggunaan berulang adalah meningkatnya radikal bebas, substansi yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan. Radikal bebas yang mengandung oksigen diklasifikasikan sebagai *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Produksi ROS yang berlebihan atau kerusakan perlindungan terhadap ROS akan menimbulkan stres oksidasi yang memicu proses peroksidasi terhadap lipid sehingga dapat menimbulkan penyakit kanker, inflamasi, aterosklerosis, dan proses penuaan.²⁷

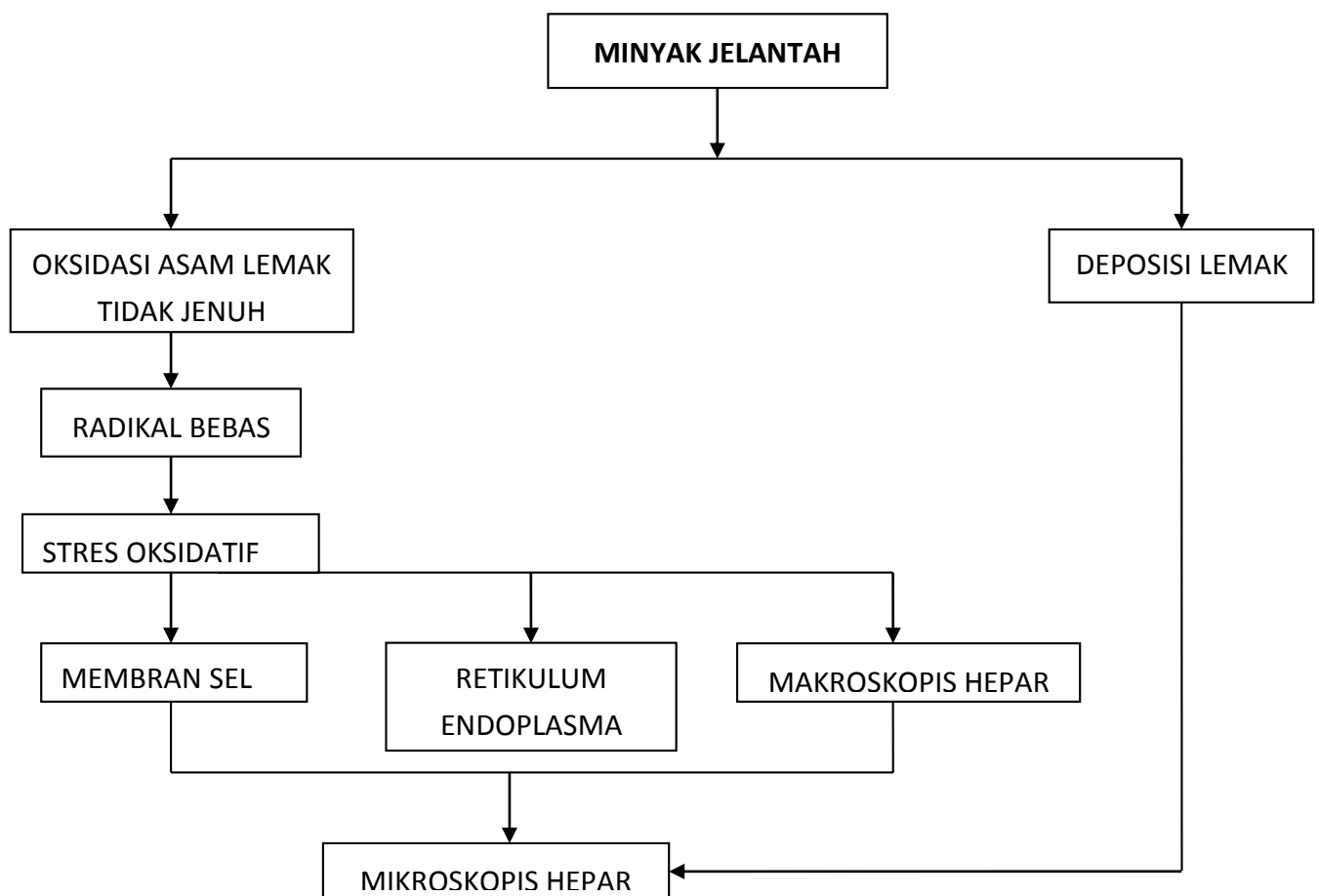
2.2.3 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan, dalam keadaan normal elektron ada secara berpasangan, sehingga radikal bebas memiliki tendensi untuk mencari pasangan elektronnya. Karena itulah radikal bebas bersifat sangat reaktif dan dapat merusak sel.²⁸ Radikal bebas yang terdapat pada tubuh berasal dari endogen dan eksogen. Radikal bebas endogen dihasilkan dari proses metabolisme normal dalam tubuh, yang nilainya rendah dan bersifat normal berada dalam tubuh, pada keadaan iskemik nilainya melonjak tinggi dan ini bersifat abnormal. Sedangkan radikal bebas eksogen yaitu radikal bebas yang berasal dari luar tubuh manusia.²⁹

Radikal bebas yang diproduksi karena hasil metabolisme oksigen disebut dengan *reactive oxygen species* (ROS), yang sangat berbahaya jika kadarnya abnormal karena dapat bereaksi dengan jaringan-jaringan di tubuh manusia, sedangkan *reactive nitrogen species* (RNS) adalah radikal bebas yang diproduksi karena metabolisme fisiologis tubuh manusia.³⁰ Radikal bebas dalam jumlah yang normal tidak berbahaya untuk tubuh manusia, karena memiliki fungsi yang menguntungkan, seperti destruksi sel-sel kanker dan mikroorganisme. Namun radikal bebas yang berlebihan akan menyebabkan gangguan hingga kerusakan pada jaringan yang diakibatkan oleh gangguan oksidatif, yang didasari oleh radikal bebas asam lemak, atau peroksidasi lipid.²⁸ Sudah diketahui bahwa jumlah ROS yang berlebihan sangat bahaya untuk tubuh manusia, besarnya jumlah ROS akan meningkatkan jumlah sel yang mengalami kerusakan. Hepar adalah organ yang terserang ROS paling parah.³¹ Sel parenkim pada hepar adalah sel yang paling parah menerima kerusakan akibat ROS yang diproduksi oleh mitokondria pada hepatosit. Selain itu, sel kupffer dan sel endotel juga berpotensi terekspos atau lebih sensitif terhadap radikal bebas. Sel Kupffer dan sel endotel dapat memproduksi TNF (*Tumor Necrosis Factor*) yang diinduksi oleh stres

oksidasi. TNF adalah faktor inflamasi yang dapat meningkatkan peradangan dan degenerasi hepatosit.²⁸

2.3 Kerangka Teori



2.4 Kerangka Konsep



2.5 Hipotesis

A. Mayor

Terdapat pengaruh frekuensi penggorengan minyak jelantah terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

B. Minor

- 1 Terdapat perbedaan bermakna gambaran mikroskopis hepar tikus wistar (*Rattus novergicus*) pada kelompok P1 (frekuensi 3 kali penggorengan) dan K1 (kontrol pertama).
- 2 Terdapat perbedaan bermakna gambaran mikroskopis hepar tikus wistar (*Rattus novergicus*) pada kelompok P2 (frekuensi 6 kali penggorengan) dan K1 (kontrol pertama).

- 3 Terdapat perbedaan bermakna gambaran mikroskopis hepar tikus wistar (*Rattus novergicus*) pada kelompok P3 (frekuensi 9 kali penggorengan) dan K1 (kontrol pertama).
- 4 Terdapat perbedaan bermakna gambaran mikroskopis hepar tikus wistar (*Rattus novergicus*) pada kelompok P1 (frekuensi 3 kali penggorengan) dan P2 (frekuensi 6 kali penggorengan).
- 5 Terdapat perbedaan bermakna gambaran mikroskopis hepar tikus wistar (*Rattus novergicus*) pada kelompok P1 (frekuensi 3 kali penggorengan) dan P3 (frekuensi 9 kali penggorengan).
- 6 Terdapat perbedaan bermakna gambaran mikroskopis hepar tikus wistar (*Rattus novergicus*) pada kelompok P2 (frekuensi 6 kali penggorengan) dan P3 (frekuensi 9 kali penggorengan).