

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Ubi Jalar

Ubi jalar atau yang lebih sering dikenal sebagai *huwi buleud* (Bahasa Sunda) dan *ketela rambat* (Bahasa Jawa) merupakan tumbuhan yang berakar bongol yang dapat digunakan sebagai sumber pangan yang berasal dari Amerika Selatan. Ubi jalar dapat hidup di kondisi tropis yang lembab sampai subtropis.^{5,38-40}

2.1.1.1 Taksonomi

Tanaman ubi jalar diklasifikasikan berdasarkan penggolongannya, sebagai berikut.⁴¹

- Kingdom* : *Plantae*
- Subkingdom* : *Viridiplantae*
- Infrakingdom* : *Streptophyta*
- Superdivision* : *Embryophyta*
- Division* : *Tracheophyta*
- Subdivision* : *Spermatophytina*
- Class* : *Magnoliopsida*
- Superorder* : *Asteranae*
- Order* : *Solanales*
- Family* : *Convolvulaceae*

Genus : *Ipomoea L.*

Species : *Ipomoea batatas (L.) Lam.*

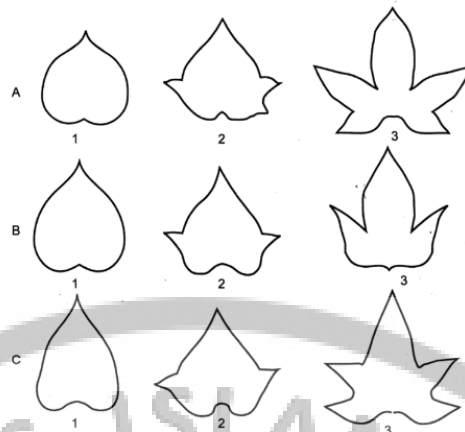
2.1.1.2 Morfologi

1) Batang

Secara umum batang dari ubi jalar berbentuk bulat dengan bagian tengah yang bergabus, dengan struktur yang lunak, tidak berkayu, dan beruas-ruas dengan setiap ruasnya memiliki daun, akar, dan cabang. Panjangnya beragam sesuai dengan varietasnya. Rata-rata panjang dari semua varietas ubi jalar sekitar 1–2 meter.⁴²

2) Daun

Daun dari ubi jalar bervariasi berjantung dengan varietasnya. Ada yang berbentuk bulat dengan ujung atas melekuk ketengah seperti hati, bulat lonjong, dan bulat runcing. Masing-masing bentuk memiliki tepi daun yang berbeda-beda dengan karakteristik seperti tepi daun yang rata, tepi daun yang melekuk dangkal, tepi daun melekuk dalam, dan tepi daun yang berbentuk seperti jari.⁴²



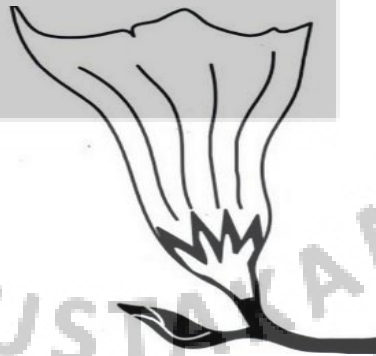
Gambar 2.1 Daun Ubi Jalar

Sumber : Dede Juanda J.S. dan Bambang Cahyono⁴²

Keterangan : (A) berbentuk bulat (A1) tepi daun rata (A2) tepi daun berlekuk dangkal (A3) tepi daun menjari (B) berbentuk lonjong (B1) tepi daun rata (B2) tepi daun berlekuk dangkal (B3) tepi daun berlekuk dangkal (C) berbentuk runcing (C1) tepi daun rata (C2) tepi daun berlekuk dangkal (C3) tepi daun berlekuk dalam.

3) Bunga

Bunga pada ubi jalar berbentuk panjang sekitar 3–5 cm dan lebar 3–4 cm seperti terompet dengan mahkota bunga berwarna putih.⁴²



Gambar 2.2 Bunga Ubi Jalar

Sumber : Dede Juanda J.S. dan Bambang Cahyono⁴²

4) Buah dan Biji

Buah pada ubi jalar tumbuh setelah satu bulan penyerbukan yang di dalamnya terdapat biji yang keras.⁴²

5) Umbi

Umbi pada ubi jalar bermacam-macam tergantung varietasnya baik secara bentuk (bulat, lonjong, dan bulat panjang), ukuran, warna kulit (putih, kuning, ungu, jingga, dan merah), dan warna dagingnya (putih, kuning, ungu, dan jingga).⁴²

2.1.1.3 Varietas

Varietas pada ubi jalar sangat beragam diperkirakan mencapai ribuan jenis, tetapi yang paling banyak di Indonesia adalah varietas sebagai berikut.

1) Varietas Borobudur

Varietas Borobudur merupakan ubi jalar hasil persilangan ubi jalar varietas daya dan Filipina. Kulit umbi berwarna oranye dan daging umbi berwarna oranye memiliki bentuk yang lonjong.⁴²

2) Varietas Daya

Varietas daya merupakan ubi jalar hasil persilangan antara ubi jalar varietas putri selatan dan varietas jinggol. Kulit umbi berwarna kuning dan daging umbi berwarna oranye dengan bentuk oval, rasa manis.⁴²

3) Varietas Prambanan

Varietas Prambanan merupakan ubi jalar hasil persilangan antara ubi jalar varietas daya dan ubi jalar varietas *centineal* II. Kulit dan umbi berwarna oranye dengan bentuk yang oval.⁴²

4) Varietas Kalasan

Varietas kalasan merupakan varietas ubi jalar taiwan dengan kulit umbi berwarna coklat muda dan daging umbi berwarna oranye.⁴²

5) Varietas Mendut

Daging umbi berwarna jingga muda dan kulit umbi berwarna merah muda dengan rasa yang manis, berbentuk bulat panjang.⁴²

6) Varietas Genjah Rente

Varietas genjah rente merupakan ubi jalar unggul blitar dengan kulit umbi berwarna merah dan daging umbi berwarna oranye.⁴²

Namun masyarakat hanya mengenal ubi jalar berdasarkan warnanya. Berdasarkan warnanya ubi jalar dibagi:

- 1) ubi jalar putih : ubi jalar dengan daging umbi berwarna putih contohnya pada varietas tembakur putih, tembakur ungu, dan Taiwan.⁴²



Gambar 2. 3 Ubi Jalar Putih

Sumber : Dede Juanda J.S. dan Bambang Cahyono⁴²

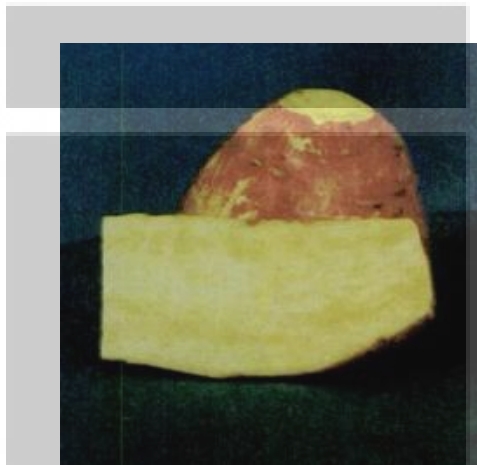
- 2) ubi jalar kuning : ubi jalar dengan daging umbi berwarna kuning, kuning muda, atau putih kekuningan. contohnya pada varietas tis 5125–27, kawagoya, dan cicah 16.⁴²



Gambar 2.4 Ubi Jalar Kuning

Sumber : Dede Juanda J.S. dan Bambang Cahyono⁴²

- 3) ubi jalar oranye : ubi jalar dengan daging umbi berwarna oranye, misalnya pada varietas puertorico, gedang, daya, Borobudur, dan Prambanan.⁴²



Gambar 2.5 Ubi Jalar Oranye

Sumber : Dede Juanda J.S. dan Bambang Cahyono⁴²

- 4) ubi jalar jingga : ubi jalar dengan daging umbi berwarna jingga hingga jingga muda, contohnya pada varietas ciceh 32, mendut, dan tis 3280-3.



Gambar 2.6 Ubi Jalar Jingga

Sumber : Dede Juanda J.S. dan Bambang Cahyono⁴²

- 5) ubi jalar ungu : ubi jalar dengan daging berwarna ungu sampai ungu muda.



Gambar 2.7 Ubi Jalar Ungu

Sumber : Dede Juanda J.S. dan Bambang Cahyono⁴²

2.1.1.4 Ekologi

Tanaman ubi jalar dapat tumbuh di daerah tropis sampai subtropis dan dapat di budidayakan di berbagai jenis lahan, ketinggian 2000 m di atas permukaan laut, dan tingkat kesuburan tanah. Maka dari itu ubi jalar mudah tumbuh di seluruh belahan bumi, misalnya di Indonesia dapat tumbuh dengan baik karena merupakan negara tropis. Adapun persyaratan daerah untuk menumbuhkan tanaman ubi jalar sebagai berikut.^{38,42}

- 1) Temperatur yang cocok sekitar 21°C–27°C dengan temperatur minimum sekitar 16°C dan maksimum sekitar 40°C.

- 2) Tidak di iklim yang basah atau dalam curah hujan tinggi karena genangan air akan memperburuk pertumbuhan ubi jalar.
- 3) Kondisi pH tidak boleh di bawah 5 karena berisiko mengalami toksisitas aluminium.
- 4) Tumbuh baik di tanah yang kering, subur, dan tidak toleran terhadap air yang masuk.

2.1.1.5 Distribusi

Ubi jalar merupakan tanaman yang berasal dari benua Amerika Selatan. Para ahli pertanian memperkirakan bahwa ubi jalar berasal dari Selandia Baru, Polinesia, dan Amerika bagian tengah. Ubi jalar menyebar ke seluruh dunia terutama pada negara-negara beriklim tropis seperti di Asia, yaitu pada negara Filipina, Jepang, dan Indonesia. Kawasan di seluruh Indonesia mulai menanam ubi jalar sekitar pada tahun 1960.^{5,39,40}

2.1.2 Ubi Jalar Ungu

2.1.2.1 Definisi

Ubi jalar ungu merupakan ubi dengan karakteristik daging umbi berwarna ungu. Semua ubi jalar memiliki manfaat dan kandungan yang sama. Perbedaannya dengan ubi jalar dengan warna yang lain adalah hanya jumlah dari nutrisinya. Ubi jalar ungu memiliki kadar vitamin A, betakaroten, antosianin yang tinggi dibandingkan ubi jalar dengan jenis warna yang lain.⁵

2.1.2.1. Kandungan dan Manfaat

Dalam 100 gram ubi jalar ungu segar terdapat kandungan sebagai berikut.

Tabel 2.1 Nilai Nutrisi Per 100 Gram Ubi Jalar Ungu

Kandungan gizi	Ubi Jalar Ungu
Energi	123 Kkal
Protein	1,80 g
Lemak	0,70 g
Karbohidrat	27,90 g
Kalsium	30 mg
Fosfor	49 mg
Zat besi	1 mg
Vitamin A	7700 IU
Vitamin B1	0,09 mg
Vitamin C	21,43 mg
Betakaroten	9900 mkg
Antosianin	110,51 mg
Serat kasar	1,20 mg
Kadar gula	0,40 %
Air	68,50 %

Sumber: Internasional Labor Organization Indonesia, UNDP indosesia⁵

Dengan masing-masing kandungan memiliki fungsi yang banyak manfaatnya bagi tubuh:⁵

- 1) zat besi yang membantu memproduksi sel darah merah dan putih, membantu meningkatkan sistem imun, dan mengontrol tekanan darah.
- 2) vitamin C yang sangat dibutuhkan untuk meningkatkan daya tahan tubuh supaya dapat menahan penyakit yang sering dianggap sepele seperti flu.
- 3) vitamin D yang berfungsi memperkuat tulang sehingga dapat mencegah osteoporosis dini, membantu merawat kulit tetap sehat, membantu organ jantung, saraf, gigi agar tetap sehat.
- 4) vitamin A dan betakaroten menjaga mata agar tetap sehat.
- 5) serat yang berfungsi untuk mencegah gangguan pencernaan.
- 6) karbohidrat, protein, dan lemak sebagai sumber energi bagi tubuh.

Semua varietas ubi jalar memiliki kandungan dan manfaat yang sama, hanya saja berbeda jumlah nutrisinya. Pada ubi jalar ungu memiliki kadar vitamin A, betakaroten, dan antosianin dari pada varietas ubi jalar yang lainnya.⁵ Antosianin merupakan salah satu metabolit sekunder yang berperan memberikan pewarna alami dan termasuk dalam kolompok flavonoid. Metabolit sekunder selain antosianin pada ubi jalar ungu adalah asam fenolik, karotenoid, kumarin, tanin, dan alkaloid.^{9,12-15}

Flavonoid adalah substansi alami dengan memiliki struktur fenolik di dalamnya yang disintesis melalui jalur polipropenoid dan molekul fenilalanin dan dapat ditemukan di buah-buahan, sayuran, umbi-umbian, bunga dan teh. Substansi ini berperan penting untuk kesehatan karena memiliki efek antioksidan, antikarsinogenik, antimutagenik, dan antiinflamasi. Flavonoid diklasifikasikan menjadi enam kelompok, yaitu flavon, flavonol, flavanon, flavan-3-ols, isoflavon, dan antosianin.^{16,17}

Asam fenolik adalah subkelas dari fenol yang di dalamnya terkandung cincin fenolik dan asam karboksilat organik yang dapat ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran. Asam fenolik berpotensi mengurangi risiko dari penyakit jantung koroner, stroke, dan kanker.⁴³

Karotenoid mempunyai fungsi sebagai antioksidan, meningkatkan kekebalan tubuh, dapat menurunkan risiko penyakit kanker, kardiovaskular, dan fotosensitifitas terkait dengan paparan sinar UV.²²

Kumarin adalah senyawa kimia organik aromatik yang beraroma manis dan tidak berwarna tetapi rasanya pahit. Kumarin berfungsi sebagai pertahanan kimia

terhadap predator pada tanaman.²³ Kumarin berperan sebagai antioksidan, antiplatelet, dan vasodilator.²⁴

Tanin merupakan sekelompok zat berwarna kuning hingga coklat muda dalam bentuk serpihan yang secara fungsional berfungsi mengikat protein yang berperan penting dalam pertahanan melawan hama.^{25,44} Bouchra Benzidia, dkk mengatakan bahwa tanin aktivitas antioksidan menunjukkan bahwa tanin memiliki aktivitas antiradikal.²⁶

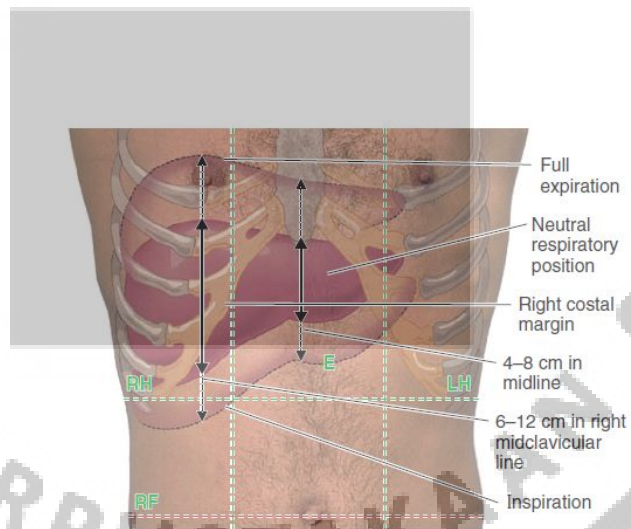
Alkaloid merupakan metabolit sekunder yang diproduksi oleh tanaman sebagai *defense mekanisme* dalam melawan serangga.⁴⁵ alkaloid pada tubuh manusia berfungsi sebagai antiarimia, antikolinergik, analgesik, untuk mengobati *gout*, antiptozoa, antipiretik, anti tumor, antihipertensi, dan vasodilator.²⁷

Uji toksisitas akut pada antosianin dan polifenol yang dilakukan pada mencit ditemukan bahwa pada dosis 5000mg/KgBB dapat menyebabkan perubahan histopatologi pada hepar, yaitu nekrosis, kalsifikasi, dan perubahan degeneratif pada periportal.⁴⁶

National Institute For Occupational Safety and Health (NIOSH) menyatakan bahwa pemberian kumarin secara oral pada tikus dengan dosis toksik 88gm/kg yang diberikan selama 42 minggu dapat menyebabkan kerusakan pada hepar, perubahan pada level darah dan jaringan, dan penurunan berat badan. Toksisitas akut courmaris yang diberikan secara oral dapat menyebabkan tes fungsi hati terganggu pada manusia dan menyebabkan perubahan berat pada hepar, menyebabkan hepatitis dan menurunkan tes fungsi hati pada tikus.²³

2.1.3 Anatomi Hepar

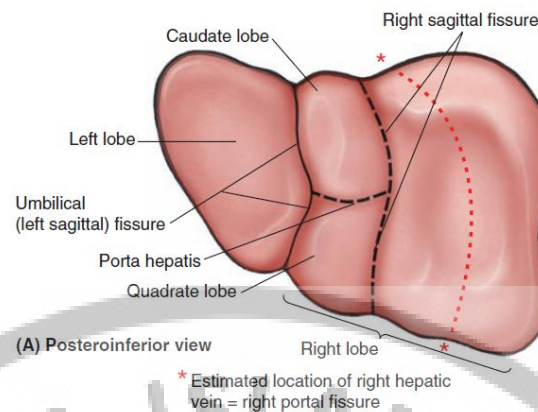
Hepar merupakan organ yang terbesar pada tubuh setelah kulit. Berat rata-rata pada orang dewasa sekitar 1500 gram dan mencakup sekitar 2,5% berat tubuh orang dewasa. Terletak di inferior dari diafragma kanan atau di regio hipokondria kanan dan sebagian di regio epigastrik. Hepar normal akan memanjang dari tulang iga 7–11 pada sisi kanan dan melintas di garis tengah tulang klavikula menuju puting kiri. Berdasarkan permukaannya hepar dibagi menjadi dua, yaitu permukaan diafragma dengan karakteristik cembung (anterior, superior, dan di beberapa posterior) yang dilingkupi oleh viseral peritoneum kecuali di posterior *bare area* dari hepar dan permukaan viseral dengan karakteristik datar dan dapat cekung (postero-inferior), memiliki banyak *fissure* dan impresi dan kontak dengan organ lain.^{47,48}



Gambar 2.8 Anatomi Hepar

Sumber : Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M. R. Agur.⁴⁸

Hepar memiliki lobus anatomis dan dua lobus aksesoris berdasarkan refleksi peritoneum dan permukaannya. Lobus anatomis dibagi menjadi dua, yaitu kanan dan kiri yang dipisahkan oleh ligamen falsiform dan *sagittal fissure* kiri. Lobus aksesoris dibagi menjadi dua, yaitu kuadran dan kaudat yang dipisahkan oleh porta hepatis dan *sagittal fissure* kanan dan kiri.⁴⁸



Gambar 2.9 Lobus Hepar

Sumber : Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M. R. Agur.⁴⁸

Perdarahan arteri pada hepar berasal dari cabang trunkus koliakus yang akan bercabang menjadi arteri hepatica komunis lalu bercabang menjadi arteri hepatica. Aliran venanya didrainase dari vena sentral menuju ke vena hepatica dan berakhir di *inferior vena cava*.⁴⁸

2.1.4 Histologi Hepar

Secara histologis, hepar terbagi menjadi beberapa lobul-lobul yang berbentuk heksagonal. Setiap lobul dilapisi oleh stroma atau jaringan ikat tipis. Lobus hepar terdiri atas sel hepatosit, sinusoid hepar (celah di antara lempeng yang membentuk kapiler), celah disse (celah subendotel) sel ito, sel kuffer (makrofag), di bagian sentral lobus terdapat vena sentral, di bagian periferanya terdapat triad portal yang terdiri atas vena portal, arteri hepatica, dan duktus biliraris.⁴⁹

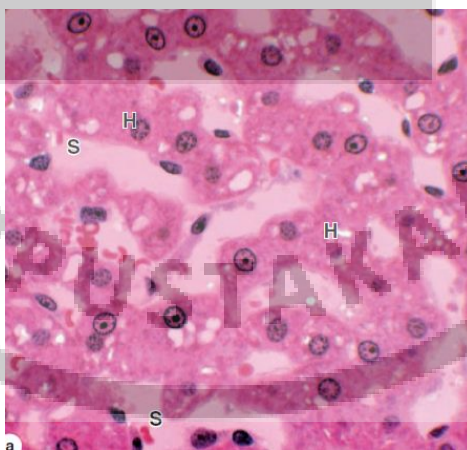


Gambar 2.10 Histologi Hepar

Sumber: Anthony L. Mescher.⁴⁹

Keterangan : Arteri hepatica (A); Vena sentral (C); Vena portal (V); Duktus Biliraris (D)

Hepatosit merupakan sel fungsional utama hepar yang berbentuk polihedral dengan enam atau lebih permukaan dan berdiameter 20–30 μm . Sitoplasma hepatosit bersifat eosinofilik, memiliki banyak mitokondria, dan retikulum endoplasma halus. Sel hepatosit memiliki banyak peran, yaitu berperan dalam fungsi metabolisme, sekresi, dan endokrin.^{47,49}



Gambar 2.11 Sel Hepatosit

Sumber: Anthony L. Mescher.⁴⁹

Keterangan : Hepatosit (H) dan Sinusoid (S).

2.1.5 Fungsi Hepar

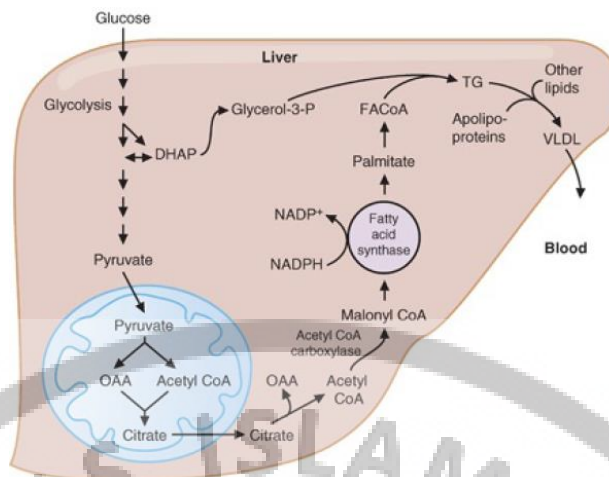
Hepar mengatur semua metabolisme di dalam tubuh, berperan dalam metabolisme karbohidrat, yaitu menyeimbangkan kadar glukosa normal dalam tubuh, menyimpan glikogen dan memecah glikogen menjadi glukosa yang akan disalurkan ke dalam darah, menyimpan glukosa dalam bentuk cadangan yaitu glikogen dan trigliserida, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, dan berperan dalam glukoneogenesis. Pada metabolisme protein hepar berperan dalam membentuk protein plasma (alfa dan beta globulin, albumin, protrombin, dan fibrinogen), dan mengeluarkan amonia dengan cara membentuk ureum yang nantinya akan dikeluarkan lewat urin. Pada metabolisme lemak hepar berperan dalam memecah lemak menjadi asam lemak dan gliserol dan menyintesis kolesterol yang akan digunakan dalam pembentukan garam empedu dan fosfolipid.^{28,47}

Hepar juga fungsi lain selain berperan sebagai metabolisme, yaitu sebagai tempat penyimpanan vitamin A (10 hari), B₁₂, D (3–4 bulan), E, dan K. Berperan membantu pembentukan sel darah merah, menyimpan zat besi, membentuk zat-zat yang digunakan sebagai pembentukan darah seperti fibrinogen, globulin akselator, faktor VII, membantu proses ekskresi, hormon, dan obat.^{28,47}

2.1.6 Metabolisme Asam Lemak

Pembentukan asam lemak terjadi di organ hepar yang berasal dari glukosa melalui proses glikolisis di sitosol. Glukosa akan menjadi glukosa 6 *phospate* (G-6-P) yang nantinya akan berubah menjadi fruktosa 6 *phospate* (F-6-F) lalu akan berubah menjadi fruktosa 1,6 *phospate* (F-1,6-P) dan berubah menjadi gliseraldehid 3 *phospate* yang akan membentuk piruvat. Piruvat yang berada di sitosol akan

masuk ke mitokondria yang akan diurai membentuk asetil KoA dibantu oleh piruvat dehidrogenase dan membentuk oksaloasetat (OAA) dibantu oleh piruvat karboksilase. Asetil KoA dan oksaloasetat akan bergabung membentuk sitrat. Sitrat akan keluar menuju sitosol dan diurai menjadi asetil KoA dan oksaloasetat dibantu oleh sitrat liase. Oksaloasetat akan membantu pembentukan asetil KoA dengan melalui pembentukan kembali piruvat dengan dua cara, yaitu reduksi oksaloasetat menjadi malat dengan bantuan malat dehidrogenase lalu malat akan dikatalisisasi oleh enzim malat yang nantinya akan membentuk piruvat. Asetil KoA hasil pemecahan sitrat akan dibantu oleh asetil KoA karboksilase menjadi malonil KoA yang selanjutnya malonil KoA akan menyediakan 2-karbon yang ditambahkan ke rantai asam lemak sintase sekaligus dengan mereduksi NADPH yang didapat dari jalur pentosa fosfat dan enzim malat menjadi NADP. Hal ini terjadi beberapa kali sampai terbentuk panjang 16 karbon atau disebut palmitat. Palmitat selanjutnya akan diperpanjang membentuk asam lemak. Asam lemak yang terbentuk akan bergabung dengan gliserol 3 *phospate* (G3P) dan akan membentuk triasilgliserol. Triasilgliserol akan dikemas oleh apoprotein dan lemak lain dalam *very low density lipoprotein* (VLDL) yang nantinya akan disekresikan ke dalam darah.⁵⁰



Gambar 2.12 Metabolisme Asam Lemak

Sumber : Michael Lieberman dan Alisa Peet⁵⁰

2.1.7 Steatosis

2.1.7.1 Definisi

Steatosis merupakan suatu keadaan sitoplasma pada sel hepatosit terakumulasi oleh lipid yang komposisinya terdiri atas trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol.^{34,35}

2.1.7.2 Etiologi

Penyebab munculnya gambaran perlemakan pada hepar secara garis besar ada dua, yaitu karena adanya kerusakan dari sel heparnya atau keadaan dengan lemak yang berlebih. Kerusakan sel hepar dapat disebabkan karena banyak hal seperti mengonsumsi alkohol dalam jumlah yang banyak, penyakit terdahulu yang mendasari seperti tuberkulosis, hipoksia (contohnya pada penyakit anemia dan gagal jantung), reye sindrom, malnutrisi protein, hepatotoksin (contohnya pada keadaan keracunan karbon tetraklorida dan kloroform), dan kerusakan sel hepar yang dikarenakan obat (contohnya pemberian obat steroid, metotreksat, steroid,

dan tetrasiklin). Keadaan dengan lemak yang berlebih dapat disebabkan karena obesitas, diabetes melitus, dan hiperlipidemia kongenital.³⁶

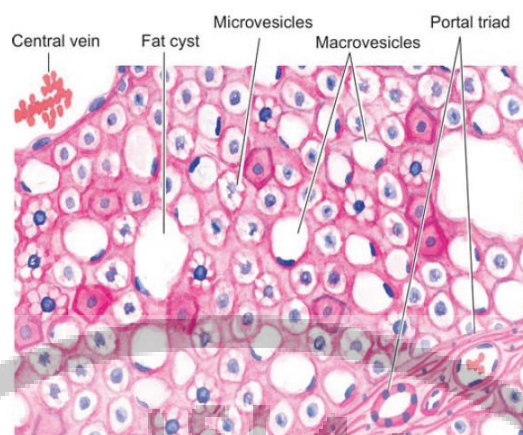
2.1.7.3 Faktor Risiko

Faktor risiko munculnya gambaran perlemakan pada hepar adalah penyakit yang mendahului sebelumnya seperti sindrom metabolik, diabetes melitus tipe 2, hipertensi, dislipidemia, hepatitis, kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) yang rendah, dan kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) yang tinggi. Pengonsumsian alkohol dan adanya bahan alam yang tinggi di dalam tubuh dapat menyebabkan pro-oksidan yang dapat memicu steatosis atau perlemakan pada hepar.^{33,34}

Pada penelitian ini faktor yang mendasarinya adalah pro-oksidan yang dapat memicu akumulasi lemak di organ hepar.

2.1.7.4 Klasifikasi

Perlemakan pada hepar dibagi menjadi dua berdasarkan ukurannya, yaitu makroveskular dan mikroveskular. Makroveskular merupakan adanya gambaran tetesan lipid besar di sitoplasma dari sel hepatosit dengan inti sel yang berpindah ke perifer. Mikroveskular merupakan gambar tetesan lipid kecil di sitoplasma sel hepatosit yang memberikan gambaran seperti bergelembung dengan inti sel tidak berpindah.³⁴



Gambar 2.13 Histopatologi Steatosis

Sumber : Harsh Mohan³⁶

2.1.7.5 Manifestasi Klinis

Steatosis pada hepar diperkirakan terdiagnosis setelah dilakukan biopsi atau setelah pasien datang dengan komplikasi. Gejala paling sering muncul adalah nyeri pada bagian perut kanan atas, cemas, kelelahan, dan gangguan tidur.⁵¹

2.1.7.6 Diagnosis

Diagnosis dari steatosis dapat menggunakan biopsi pada hepar yang dapat dilihat gambarannya melalui mikroskop. Dibagi menjadi tiga menurut *brunt grading system* dengan sebagai berikut.

Tabel 2.2 Klasifikasi Steatosis berdasarkan Brunt

Grade	Steatosis
<i>Mild (grade 1)</i>	1–2
<i>Moderate (grade 2)</i>	2–3
<i>Severe (grade 3)</i>	2–3

Sumber: Elizabeth M. Brunt, M.D., dkk.⁵²

Tingkatan steatosis bergantung dengan keterlibatan sel hepatosit. Dikatakan *grade 1* jika keterlibatannya mencapai $\leq 33\%$, *grade 2* mencapai 33–66%, dan *grade 3* mencapai $\geq 66\%$.⁵²

2.1.7.7 Patogenesis

Perjalanan penyakit steatosis berbeda-beda bergantung etiologinya, tetapi patogenesis yang paling mendasari adalah berasal dari metabolisme lemak. Asam lemak bebas akan menuju ke sel hepar dengan melalui dua sumber, yaitu berasal dari diet sebagai kilomikron (berisi trigliserida dan fosfolipid) dan sebagai asam lemak bebas, dan berasal dari jaringan adiposa sebagai asam lemak bebas. Ketika dalam jumlah berlebih dari asam lemak bebas yang masuk ke dalam hepar akan semakin banyak, yang akan menyebabkan peningkatan pembentukan asam lemak di hepar. Hal ini akan menyebabkan penurunan konversi asam lemak menjadi badan keton yang akan menyebabkan semakin banyak asam lemak yang akan di pecah menjadi trigliserida yang dibantu oleh *α -gliserofosfat*. Peningkatan trigliserida dan akan menyebabkan penurunan sintesis lipoprotein yang berasal dari trigliserida yang dibantu oleh protein akseptor lemak sehingga akan menahan pengeluaran lipoprotein dari hepar ke plasma darah.³⁶

2.1.7.8 Komplikasi

Komplikasi dari steatosis jika tidak ditangani akan menjadi kerusakan yang serius pada hepar. Steatosis akan berkembang menjadi steatohepatitis yang kemudian akan berkembang menjadi sirosis. Hal ini jika dibiarkan begitu saja akan berakibat fatal yang akan mengganggu fungsi hepar bahkan menyebabkan gagal fungsi pada hepar yang dapat menyebabkan kematian.³³

2.1.8 Uji Toksisitas

Uji toksisitas merupakan salah satu uji untuk mengetahui keamanan dari obat, baik itu obat bahan alam ataupun obat kimia dan keamanan dari makanan. Secara umum uji toksisitas diklasifikasikan menjadi tiga yaitu uji toksisitas akut, sub-akut, sub-kronis, dan kronis. Tujuan dari uji toksisitas untuk melihat keamanan sebelum digunakan didunia perindustrian, untuk menjelaskan observasi di populasi.^{31,32}

2.1.8.1 Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut merupakan uji untuk menilai dan mengevaluasi dari efek samping yang diinginkan dari obat atau makanan, mengidentifikasi target organ terhadap efek toksisitas, dan memberikan informasi untuk pemilihan diagnosis uji toksisitas akut merupakan uji yang paling mudah dilakukan dan lebih ekonomis karena hanya membutuhkan waktu 24 jam. Berdasarkan metodenya uji toksisitas akut dibagi menjadi empat, yaitu.³¹

1) metode lorke

Metode lorke terdiri atas dua tahap:

- a) tahap pertama terdiri atas sembilan buah hewan coba yang akan dibagi menjadi tiga kelompok. Setiap kelompok dari hewan coba akan diberikan dosis yang berbeda-beda, yaitu 10, 100, dan 1000 mg/kg. Hewan coba selanjutnya akan diobservasi selama 24 jam untuk dilihat tingkah laku dan hewan yang mengalami kematian.³⁰
- b) tahap kedua terdiri atas tiga hewan coba yang akan dibagi menjadi tiga kelompok. Masing masing kelompok akan diberikan dosis 1600, 2900, dan 5000 mg/kg. Hewan coba selanjutnya akan di observasi selama 24 jam tingkah laku dan hewan yang mengalami kematian.³⁰

2) metode karber

Metode karber dibagi menjadi beberapa kelompok dengan masing-masing kelompok berisi lima hewan coba. Kelompok pertama akan diberikan larutan seperti normal *saline*, kelompok kedua dan seterusnya akan diberikan dosis yang berbeda dari zat yang akan di ujikan dengan kelompok kedua diberikan dosis yang terendah. Perbedaan dari jumlah rata-rata kematian dari setiap kelompok dan perbedaan dosis setiap kelompok akan menjadi parameter dari metode karber.³⁰

3) metode *up and down*

Metode *up and down* menggunakan dosis yang berbeda dan di uji selama 48 jam. Setelah diberikan dosis pertama dilanjutkan ke dosis yang lebih tinggi jika hewan coba tidak mengalami kematian. Pemberian dosis pada metode ini dihentikan ketika sudah mencapai dosis 2000–5000mg/kg disertai dengan tidak adanya kematian yang terjadi.³⁰

4) *proposed (new) method*

Metode ini dibagi menjadi tiga tahap:

- a) tahap pertama terdiri atas empat kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri atas satu hewan coba dan akan diberikan dosis masing-masing 50, 200, 400, dan 800 mg/KgBB yang selanjutnya akan diobservasi selama 24 jam setelah satu jam pemberian substansi dan sepuluh menit setiap interval dua jam. Apabila ditemukan hewan coba yang mati dilanjutkan ke tahap yang kedua.^{30,32}
- b) tahap kedua terdiri atas tiga kelompok yang masing-masing kelompok terdiri atas satu hewan coba dan diberikan dosis masing-masing 1.000, 1.500, dan 2.000 mg/KgBB lalu akan diobservasi selama 24 jam setelah satu jam pemberian substansi. Apabila ditemukan hewan coba yang mati dilanjutkan ke tahap yang ketiga.^{30,32}
- c) tahap ketiga dibagi menjadi tiga kelompok yang masing-masing kelompok terdiri atas satu hewan coba dan akan diberikan dosis masing-masing 3.000, 4.000, dan 5.000 mg/KgBB. Apabila pada tahap ketiga tidak ditemukan hewan coba yang mati dilakukan tes konfirmasi dengan menggunakan dua hewan coba yang akan diberikan dosis yang dapat melibatkan kematian dan diamati setelah pemberian selama 24 jam.^{30,32}

Tabel 2.3 Perbandingan Metode Uji Toksisitas Akut

Parameter	Metode Lorke	Metode Karber	Up and down Method	Proposed (new) Method
Keakuratan hasil	Tidak menentu	Tidak menentu	Akurat	Akurat
Jumlah hewan coba	Sedikit	Banyak	Sedikit	Sedikit
Biaya	Sedang	Tinggi	Sedang	Sedang
Proses pengerjaan	Mudah	Sulit	Mudah	Mudah
Lama waktu pengerjaan	Sebentar	Sebentar	Butuh waktu lebih banyak	Sebentar

Sumber : Enevide Chinedu, David Arome, Fidelis Solomon Ameh³⁰

Proposed new method merupakan metode yang paling unggul karena *proposed new method* merupakan metode yang lama pengerjaan waktunya hanya sebentar tetapi keakuratannya terbukti dan jumlah hewan coba yang dibutuhkan hanya sedikit. Hal ini sesuai dengan prinsip etik hewan yaitu *reduction*. Penelitian eksperimental dengan menggunakan *proposed new method* sudah dilakukan oleh peneliti yang sebelumnya, yaitu penelitian yuktiana dkk yang berjudul “Toksisitas Akut Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica papaya L.*) Muda terhadap Morfologi Eritrosit” dan “Uji Toksisitas Akut Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica Papaya L.*) Muda terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Darah”^{53,54}

2.1.8.2 Lethal Dose₅₀

Lethal dose₅₀ atau LD₅₀ merupakan dosis yang dapat menyebabkan kematian pada hewan coba. Setelah dilakukan proposed new method dapat dihitung LD₅₀ dengan menggunakan rumus sebagai berikut.³⁰

$$LD_{50} = \frac{[M_0 + M_1]}{2}$$

Keterangan: M₀ : dosis tertinggi yang tidak menyebabkan kematian
M₁ : dosis terendah yang dapat menyebabkan kematian

2.1.8.3 Uji Toksisitas Sub-Akut

Uji toksisitas sub-akut merupakan lanjutan dari uji toksisitas akut dengan kurun waktu lebih lama dari uji toksisitas akut, yaitu sekitar 14 hari. Tujuan dari uji toksisitas sub-akut adalah untuk melihat dosis yang dapat menyebabkan tanda-tanda toksisitas yang tidak menimbulkan kematian pada hewan coba.^{31,32}

2.1.8.4 Uji Toksisitas Sub-Kronis

Uji toksisitas sub-kronis merupakan pengamatan lanjutan dari uji akut dan kronis yang fungsinya untuk menilai informasi yang didapatkan dari uji toksisitas akut dan sub-akut.³²

2.1.8.5 Uji Toksisitas Kronis

Uji toksisitas kronis merupakan pengamatan lanjutan dari uji toksisitas sub-kronis. Setelah 24 jam pemberian dosis uji toksisitas sub-akut maka dilanjutkan pengujian toksisitas kronis dengan waktu 62 hari (total dari pengujian toksisitas sub-akut sampai kronis sekitar 92 hari).^{31,32}

2.1.9 *Drug Induced Liver Injury* (DILI)

Hepar merupakan organ yang berperan penting dalam metabolisme dengan salah satunya adalah metabolisme obat sehingga hepar merupakan organ yang memiliki kemungkinan besar untuk menjadi organ yang mengalami cedera disebabkan oleh obat atau *drug induced injury*. Pada dasarnya yang menyebabkan *drug induced liver injury* (DILI) tidak terbatas hanya dari obat-obatan kimia atau sintetik tetapi dapat berasal dari obat-obatan herbal, makanan, racun industri (pestisida), racun yang berasal dari lingkungan, dan racun yang bersifat rekreasional seperti alkohol, dan obat-obatan terlarang (kokain). Kejadian dari DILI biasanya tidak diketahui karena orang-orang tidak mengenali sedini mungkin gejala-gelajanya sehingga kejadian nyata dari DILI dapat meningkat secara tidak disadari. *Drug induced liver injury* (DILI) dapat menyumbangkan 10% kasus terjadinya hepatitis akut pada orang dewasa dan sekitar 40% pada usia lebih dari 50 tahun dengan angka kejadian terbanyak disebabkan karena obat. Berdasarkan tipe *injury*, akibat efek obat adalah sebagai berikut.⁵⁵

1) *Injury* Hepatoseluler

Injury hepatoseluler merupakan kerusakan pada hepar yang diklasifikasikan menjadi dua, yaitu *injury* hepatoseluler akut (terdiri atas hepatitis akut, kolestasis dan sitolitik) dan *injury* hepatoseluler kronik (terdiri atas kronik hepatitis, steatosis, dan steatohepatitis).⁵⁵

2) *Injury* Saluran Empedu

Kerusakan pada saluran empedu diklasifikasikan menjadi dua, yaitu kolangitis akut dan kolangitis kronik.⁵⁵

3) *Injury* Vaskular

Kerusakan pada vaskular diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu lesi pada vena portal, lesi pada arteri hepatis, dan kerusakan pada sinusoid.⁵⁵

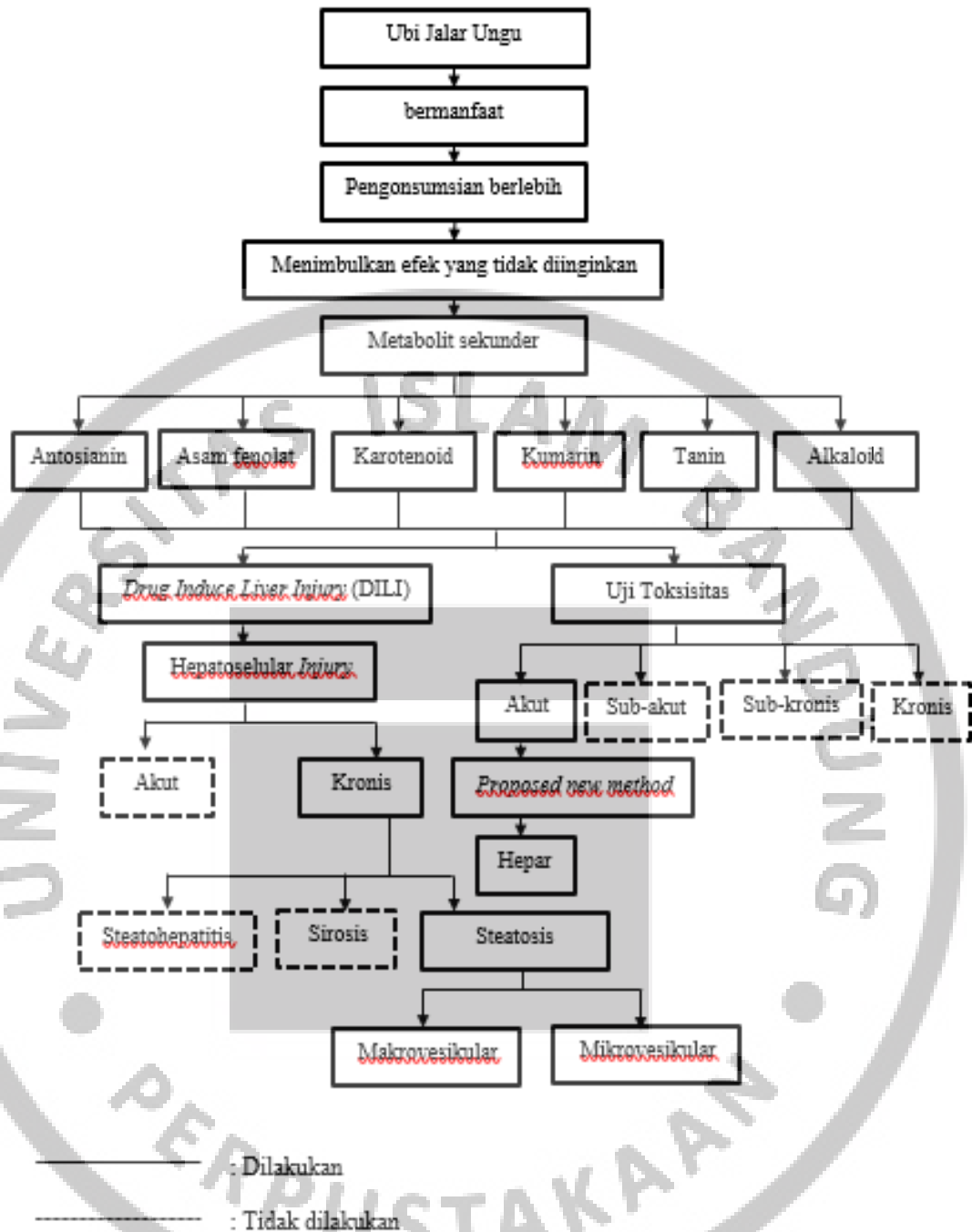
2.1.10 Penyakit Perlemakan Hati Bukan Karena Alkohol (PPHBA)

Penyakit Perlemakan Hati Bukan Karena Alkohol (PPHBA) merupakan perlemakan hepar yang bukan disebabkan oleh alkohol. Penyakit ini dapat memunculkan tiga kelainan utama seperti perlemakan hepar/steatosis, hepatitis yang menyebabkan perlemakan hepar /steatohepatitis dan sirosis.³³

2.2 Kerangka Pemikiran

Ubi jalar ungu merupakan salah satu varietas ubi jalar yang terbanyak di Indonesia dan memiliki banyak manfaat dengan sebagai contohnya adalah dapat menjaga kesehatan tulang, mata, jantung, dan kulit.^{5,11} Ubi jalar ungu memiliki banyak manfaat tetapi hal itu belum tentu baik jika pengonsumsianya berlebih karena telah ditemukan bahwa ubi jalar ungu memiliki metabolit sekunder, yaitu antosianin, asam fenolik, karotenoid, kumarin, tanin, dan alkaloid.^{9,12-15}, maka untuk mengetahui hal tersebut peneliti bermaksud untuk menguji efek toksisitas atau yang sering disebut uji toksisitas akut. Uji toksisitas merupakan uji untuk mengetahui efek toksik dari pemberian substansi atau sebagai contohnya bahan alam, obat kimia/sintetik, dan makanan. Uji toksisitas dibagi menjadi empat, yaitu uji toksisitas kronis, sub-kronis, sub-akut, dan akut. Uji toksisitas akut merupakan uji untuk mengetahui efek toksik pada manusia yang diberikan substansi dalam waktu 24 jam. Uji toksisitas akut merupakan uji yang paling mudah dan lebih ekonomis yang terdiri atas beberapa metode, yaitu metode lorke, karber, *up and down*, dan *proposed new methode*. Pada penelitian ini menggunakan metode *proposed new method*. *Proposed new method* merupakan suatu metode baru pada uji toksisitas akut yang memiliki keakuratan hasil yang baik dengan jumlah hewan uji coba yang dibutuhkan hanya sedikit. Selanjutnya setelah hewan uji coba di intervensi sesuai peraturan yang tertera dalam *proposed new method* lalu akan di observasi selama 24 jam. Parameter yang akan dilihat pada penelitian ini adalah tikus yang mati pada saat penelitian dan gambaran histopatologis.^{31,32}

Pemberian obat bahan alam tidak semuanya baik meskipun banyak manfaatnya. Salah satu organ yang berperan dalam pengeluaran zat obat adalah organ hepar sehingga tidak menutup kemungkinan pemberian obat dapat menyebabkan *drug induced liver injury* (DILI). Berdasarkan tipe *injury* terhadap efek toksik dari obat dibagi menjadi *injury* hepatoselular, *injury* vaskular, dan saluran empedu. Gambaran histopatologi yang tersering dikarenakan efek toksik obat-obatan adalah steatosis. Steatosis berdasarkan dari efek toksik dari obat-obatan termasuk klasifikasi dari *injury* hepatoselular. *Injury* dari hepatoselular dibagi menjadi dua, yaitu *injury* hepatoseluler akut dan *injury* hepatoselular kronik. *Injury* hepatoselular kronis dibagi menjadi sirosis, steatohepatitis, dan steatosis. Steatosis berdasarkan ukurannya dibagi menjadi dua, yaitu makrovesikular (tetesan lemak yang besar dengan inti sel ada di pinggir) dan mikrovesikular (tetesan lemak dengan ukuran yang kecil dan inti sel ada di sentral).^{28,55} Hal tersebut dirangkum sesuai bagan dibawah ini.



Gambar 2.14 Kerangka Pemikiran