

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Kopi

Kopi merupakan salah satu hasil komoditas perkebunan dengan nilai ekonomis yang cukup tinggi sehingga berperan penting sebagai sumber devisa negara. Aroma dan cita rasa khas yang dimiliki kopi menjadi salah satu alasan mengapa kopi menjadi minuman penyegar yang cukup populer di dunia. Kopi tergolong komoditas perkebunan penting bagi Indonesia setelah kelapa sawit dan karet (Sativia *et al.*, 2014).

Tanaman kopi termasuk dalam genus *Coffa* dengan famili Rubiaceae yang mempunyai 500 macam genus dan lebih dari 6000 spesies. Daunnya berwarna hijau gelap mengkilat dengan panjang 10-15 cm dan lebar 6 cm. Bunganya berwarna putih dan berbau harum. Biji berbentuk oval, panjang kira-kira 1,5 cm, berwarna hijau saat belum matang, kemudian berwarna kuning ketika hendak matang, berwarna kemerah-merahan dan menjadi hitam ketika kering. Biji kopi umumnya matang dalam jangka waktu tujuh hingga sembilan bulan (Rukmana, 2014).

Menurut Dini (2010), berdasarkan jenisnya, kopi olahan yang dipasarkan dibedakan menjadi dua jenis yaitu kopi tubruk dan kopi instan. Kopi tubruk merupakan minuman kopi yang dibuat dengan mendidihkan biji kopi bersama dengan gula. Saat diseduh minuman kopi ini akan meninggalkan ampas. Kopi instan merupakan campuran kopi, gula dan susu yang melalui proses granulasi terlebih dahulu. Dalam penyajiannya, kopi instan tidak meninggalkan ampas.

Kopi instan tinggi gula akan menambah cita rasa pada kopi yang dipengaruhi oleh hasil degradasi beberapa senyawa seperti karbohidrat, alkaloid, asam klotogenat, senyawa mudah menguap dan trigonelin. Karbohidrat membentuk sukrosa dan gula-gula sederhana yang menghasilkan rasa manis. Penambahan gula pada kopi yang tinggi menambah cita rasa tersendiri bagi penikmat kopi (Sari, 2001).

## **2.2. Hepar**

### **2.2.1. Anatomi Hepar**

Hepar merupakan organ intestinal terbesar yang ada di dalam tubuh dengan berat antara 1,2-1,8 (kg) atau sekitar 2% dari berat badan orang dewasa. Hepar bertekstur lentur dan lunak, serta terletak di sebelah kanan atas abdomen tepat di bawah diafragma (Snell, 2012). Bagian bawah hepar berbentuk cekung yang merupakan atap dari ginjal kanan, lambung, pankreas, dan usus (Christa, 2003).

Hepar tikus terbagi menjadi empat lobus yaitu lobus kiri, lobus median, lobus kanan, dan lobus caudatus (Boorman, 2006). Beberapa ligamentum yang merupakan peritoneum membantu menyongkong hepar. Hepar terdiri atas tiga jenis jaringan yang penting yaitu sel parenkim, susunan pembuluh darah dan susunan saluran empedu (Darmawan, 2003).

Secara mikroskopis, setiap lobus hepar terbagi menjadi 2 yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus ini merupakan unit mikroskopis dan fungsional organ. Setiap lobus merupakan badan heksagonal yang terdiri atas lempeng-lempeng sel hepar berbentuk kubus, tersusun radial mengelilingi vena sentralis yang mengalirkan darah dari lobulus. Diantara sel hepar terdapat kapiler-kapiler yang disebut sinusoid. Sinusoid dibatasi oleh sel fagositik atau sel *kupffer* yang fungsi utamanya adalah menghancurkan bakteri dan benda asing yang ada di dalam darah. Saluran empedu interlobular tersusun membentuk kapiler empedu yang sangat kecil, disebut sebagai kanalikuli yang bersatu membentuk saluran empedu. Saluran ini semakin lama makin besar hingga menjadi duktus koledokus (Price dan Lorraine, 2006).

### **2.2.2. Fisiologi Hepar**

Hepar merupakan organ dalam yang paling besar dan mempunyai peranan utama pada metabolisme tubuh. Hepar memproduksi empedu yang membantu pencernaan lemak. Selain itu, hepar juga memproses asam amino, glukosa, asam lemak, dan gliserol

(Jeharatman dan David, 2005). Hepar memiliki kapasitas cadangan yang besar dan hanya membutuhkan 10-20% jaringan yang berfungsi untuk tetap bertahan. Hepar mempunyai kemampuan regenerasi yang baik. Proses regenerasi hepar secara lengkap dapat berlangsung dalam waktu 4-5 minggu (Christa, 2003).

Menurut Price dan Lorraine (2006) hepar memiliki beberapa fungsi sebagai berikut:

1. Sekresi, hepar memproduksi empedu yang berguna dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak.
2. Metabolisme, hepar memiliki peranan penting dalam metabolisme protein lemak dan karbohidrat.

- a. Metabolisme karbohidrat

Fungsi hepar dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukonogenesis akan membentuk senyawa kimia yang penting dari hasil metabolisme karbohidrat (Hall, 2015).

- b. Metabolisme protein

Fungsi hepar dalam metabolisme protein untuk deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh (Hall, 2015).

- c. Metabolisme lemak

Fungsi hepar dalam metabolisme lemak untuk menghasilkan empedu yang mempunyai efek emulsifikasi sehingga mempermudah penyerapan lemak dan ikut dalam pembentukan misel (Sherwood, 2013).

3. Penyimpanan, hepar menyimpan beberapa mineral, seperti besi dan tembaga, serta vitamin yang larut dalam lemak, yaitu vitamin A,D,E, dan K. Hepar juga menyimpan toksin dan obat-obatan yang tidak dapat dipecahkan atau diekskresi oleh tubuh.

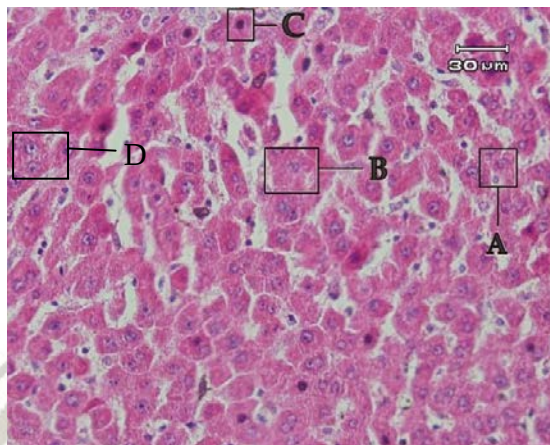
### 2.2.3. Histologi Hepar

Hepar terdiri atas unit-unit heksagonal yaitu lobulus hepatikus. Secara mikroskopis, di dalam hepar manusia terdapat 50.000-100.000 lobulus. Di bagian tengah setiap lobulus terdapat vena sentralis yang dikelilingi secara radikal oleh sel berbentuk kubus (hepatosit). Jaringan ikat membentuk kanalis porta, tempat terdapatnya cabang-cabang arteri hepatis (arteriol), vena porta hepatis (venula), dan duktus biliaris (duktus epitel kuboid). Ketiga struktur ini disebut trias porta. Sedangkan pada manusia dapat ditemukan 3-6 kanalis porta setiap lobus (Eroschenko, 2014).

Hepar terdiri atas bermacam-macam sel hepatosit meliputi  $\pm 60\%$  sel hepar, sedangkan sisanya terdiri atas sel-sel epitelial sistem empedu dan sel-sel parenkimal, termasuk di dalamnya endotelium, sel *Kupffer*, serta sel *Stellata* yang berbentuk bintang. Hepatosit merupakan sel berbentuk polihedral besar dengan enam atau lebih permukaan. Pada sediaan pewarnaan hematoxilin dan eosin (HE), sitoplasma hepatosit biasanya bersifat eosinofilik karena banyaknya mitokondria. Hepatosit memiliki inti sferis besar dengan nukleolus (Mescher, 2010).

Di antara sel hepar terdapat kapiler yang disebut sinusoid yang merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica. Sinusoid tersusun melingkari eferen vena hepatica dan duktus hepatica. Sinusoid hepar memiliki lapisan endotelial berpori yang dipisahkan dari hepatosit oleh celah Disse (ruang perisinusoidal). Sinusoid dikelilingi dan ditunjang oleh selubung serat retikular halus. Selain sel endotel, terdapat dua sel penting yaitu sel *Kupffer* dan sel *Stellata*. Sel *Kupffer* ditemukan di antara sel endotel sinusoid dan permukaan luminal di dalam sinusoid terutama terletak di area portalnya. Sel ini merupakan sistem retikulo endotelial yang berfungsi menghancurkan bakteri dan benda asing yang ada di dalam tubuh. Sel *Stellata* memiliki aktifitas miofibroblastik yang membantu pengaturan aliran darah sinusoidal

dan sebagai faktor penting dalam perbaikan kerusakan hepar. Peningkatan aktivitas sel *Stellata* menjadi faktor kunci dalam pembentukan fibrosis di hati (Mescher, 2010; Amirudin, 2014). Gambaran histologi hepar tikus putih dapat dilihat pada gambar 2.1.



**Gambar 2.1 Sel Hepatosit** Keterangan : A) degenerasi parenkimatososa, B) degenerasi hidropis, C) nekrosis, D) sel normal perbesaran 400X (Alfian *et al.*, 2017)

#### 2.2.4. Patologi Hepar

Menurut Sarjadi (2003), perubahan struktur hepar dapat terlihat pada pemeriksaan mikroskopis antara lain :

##### 1. Radang

Radang merupakan reaksi pertahanan tubuh melawan berbagai jejas. Secara mikroskopis tampak kumpulan sel-sel fagosit berupa monosit dan sel polimorfonuklear. Monosit mempunyai ciri yaitu berbentuk bulat, granula sangat besar bulat, berwarna ungu tua dengan jumlah yang banyak, vakuola kadang – kadang tampak berwarna pucat di dalam sitoplasma. Sel polimorfonuklear dengan ciri neutrofil segmen mempunyai granula sitoplasma yang tampak tipis (pucat).

##### 2. Fibrosis

Fibrosis terjadi apabila kerusakan sel tanpa disertai regenerasi sel yang cukup. Kerusakan hepar secara makroskopis kemungkinan dapat berupa atrofi (sel menyusut) atau hipertrofi (sel membesar), tergantung kerusakan mikroskopis.

### 3. Degenerasi

Degenerasi sel adalah perubahan struktur sel normal sebelum terjadi kematian sel. Degenerasi dapat terjadi pada inti maupun sitoplasma. Dengan ciri membran sel berlipat, mengkerut atau tegang / membengkak, tergantung jenis degenerasi. Sitoplasma yang dimana organel-organel berlokasi, sedapat mungkin diamati perubahannya. Inti sel diamati warna, bentuk dan keberadaannya (di tepisel atau di tengah-tengah).

### 4. Nekrosis

Nekrosis merupakan kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Sel-sel yang mengalami nekrosis memiliki kerusakan seperti inti sel yang mati dapat terlihat lebih kecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat. Karioreksis, inti menjadi lebih padat yang dapat hancur bersegmen-segmen kemudian kariolisis sel menjadi eosinofilik. Sel hepar yang mengalami nekrosis dapat meliputi daerah yang luas maupun sempit.

#### 2.2.5. Kerusakan Sel Hepar

Kopi instan tinggi gula merupakan salah satu jenis minuman berenergi yang mengandung kafein dan senyawa-senyawa lain seperti stimulant, glukosa, fruktosa, asam sitrat dan natrium bikarbonat (Suharjono *et al.*, 2015). Komponen dalam kopi dapat membantu metabolisme gula dalam tubuh. Produk akhir metabolisme karbohidrat serta sumber utama yaitu glukosa. Glukosa merupakan karbohidrat yang beredar di tubuh dalam proses metabolisme dan sumber energi. Glukosa yang diserap dengan jumlah besar ke dalam darah dan gula lain diolah menjadi glukosa di hepar (Murray, 2009). Glukosa berperan sebagai molekul utama untuk pembentukan energi dalam tubuh. Di dalam hepar baik monosakarida, disakarida, polisakarida yang dikonsumsi akan dipecah menjadi glukosa (Irawan, 2007).

Hepar merupakan organ yang rentan mengalami kerusakan akibat gangguan metabolik, toksik, mikroba, dan sirkulasi. Kerusakan

pada hepar yang bersifat ringan dapat beregenerasi seperti semula. Paparan senyawa toksik secara terus-menerus dapat mengakibatkan kerusakan sel hepar. Terdapat beberapa respon perubahan morfologi sel hepar apabila mengalami jejas (Kumar *et al.*, 2013).

Respon yang pertama yaitu inflamasi yang ditandai dengan adanya pembengkakan pada sel. Respon inflamasi menyebabkan sintesis berbagai kemokin seperti *monokin induced by interferon  $\gamma$*  (MIG), *inducible protein* (IP), dan *macrophag inflammatory proteins* (MIPs) yang dapat menarik sel-sel inflamasi. Selain itu, sel-sel *Stellata* juga berperan dalam memproduksi matriks ekstraselular berupa kolagen. Sinusoid tampak diskontinu, lapisan sel endotel dinding sinusoidal tidak memiliki membran basal, dan sel-sel endotel dipisahkan dari hepatosit oleh ruang Disse yang mengalirkan getah bening ke dalam saluran portal limfatik (Ramadori *et al.*, 2008).

Respon kedua yaitu degenerasi, perubahan morfologi yang sifatnya reversibel. Degenerasi dapat diakibatkan oleh toksin atau imunologis. Pada kerusakan sel hepar terdapat degenerasi parenkimantosa dan hidrofik. Degenerasi parenkimantosa merupakan degenerasi teringan yang ditandai dengan terjadinya kekeruhan, pembengkakan sitoplasma dan sitoplasma bergranula. Terjadinya degenerasi parenkimantosa dikarenakan sel yang terkena jejas tidak mampu mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel terjadi pembengkakan dan nampak bergranula. Degenerasi hidrofik terjadi karena adanya gangguan membran sel akibat kerusakan mitokondria sehingga banyak cairan masuk ke sitoplasma. Hal ini menimbulkan perubahan ukuran vakuola dari kecil menjadi semakin besar. Degenerasi hidrofik juga diakibatkan oleh kegagalan pompa ion yang tergantung tenaga/energi dependen pada membran plasma, sehingga sel tidak dapat mempertahankan homeostasis ion dan cairan (Sudiono *et al.*, 2001; Kumar *et al.*, 2013).

Respon ketiga yaitu kematian sel atau nekrosis. Nekrosis merupakan kerusakan sel hepar yang bersifat irreversibel. Manifestasi yang paling sering ialah nekrosis koagulatif, ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein sitoplasma, dan pemecahan organel sel. Gambaran morfologi nekrosis merupakan hasil dari digesti enzimatik sel dan denaturasi protein. Nekrosis ditandai dengan adanya perubahan sitoplasma dan inti sel yang mengalami jejas. Sitoplasma sel nekrosis akan menunjukkan peningkatan warna eosin karena ikatan eosin dengan protein sitoplasma yang mengalami denaturasi. Selain itu, sel nekrosis juga mengalami perubahan inti sel seperti piknosis (inti mengecil dan warna basofil meningkat), karioreksis (inti piknotik mengalami fragmentasi), dan kariolisis (warna basofil memudar) (Kumar *et al.*, 2013).

Respon keempat yaitu terbentuknya jaringan parut akibat respon dari jejas yang terjadi terus-menerus (fibrosis). Proses fibrosis berkembang dalam dua langkah yaitu emigrasi dan proliferasi fibroblas ke dalam tempat jejas dan deposisi sel pada matriks ekstraseluler. Berbagai etiologi dapat menimbulkan pengendapan jaringan fibrosa di parenkim yang menggantikan sel-sel hepar fungsional normal, *remodelling* vaskuler di organ, dan menurunkan fungsi hepar (Kumar *et al.*, 2013). Respon terakhir dari perjalanan penyakit hepar yaitu sirosis. Sirosis adalah salah satu ujung spektrum yang menampilkan fibrosis difus dan pembentukan nodul regeneratif (Hubscher, 2015).

#### **2.2.6. Kerusakan Hepar Akibat Konsumsi Kopi Tinggi Gula**

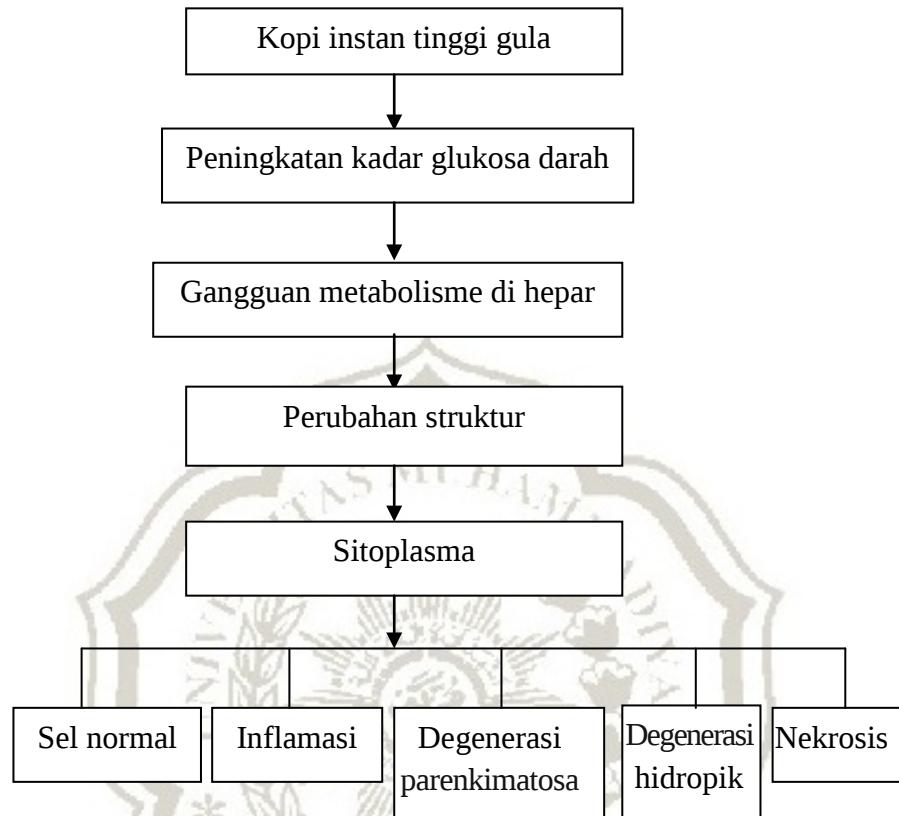
Kopi instan merupakan salah satu jenis minuman berenergi yang berasal dari kalori dikandungnya, melainkan diformulasikan untuk memberikan tambahan energi melalui kombinasi kafein, dan senyawa-senyawa lain seperti stimulant, glukosa, fruktosa, asam sitrat dan natrium bikarbonat. Kandungan dari senyawa-senyawa tambahan pada kopi instan zat toksik yang masuk ke dalam tubuh mengalami

proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Zat toksik yang masuk kemudian mengalami metabolisme di hepar (Suharjono *et al.*, 2015). Menurut Maharani (2007), hepar berperan dalam pengaturan kadar glukosa dalam darah. Setelah makanan/ minuman diabsorpsi di usus, glukosa dialirkan ke hepar melalui vena porta. Sebagian glukosa disimpan dalam bentuk glikogen, glikogen dalam hepar dipecah menjadi glukosa.

Diketahui hepar merupakan organ pertama yang dicapai dan zat lain yang diabsorpsi usus melalui vena porta, sehingga disebutkan bahwa hepar adalah tempat utama metabolisme dan detoksifikasi zat toksik. Penumpukan bahan-bahan toksik dalam parenkim hati dapat melukai sel hepatosit dan menyebabkan terjadinya perubahan histopatologi yang bervariasi (Rarangsari, 2015). Beberapa kerusakan hepar yang terjadi akibat tingginya kadar glukosa darah dalam tubuh, adalah nekrosis (kematian sel), sinusoid (saluran darah) dan vena sentralis akibat paparan zat toksik. Sinusoid yang dilepaskan memegang peran penting dalam upaya tubuh mempertahankan homeostasis akibat peradangan. Selama terjadi peradangan sekresi sinusoid meningkat, hal ini akan meningkatkan respons inflamasi. Selain itu, pada keadaan peradangan yang kronis, protektif protein yang dihasilkan akibat radang menyebabkan beberapa jenis protein seluler mengalami kerusakan (Huang *et al.*, 2003).

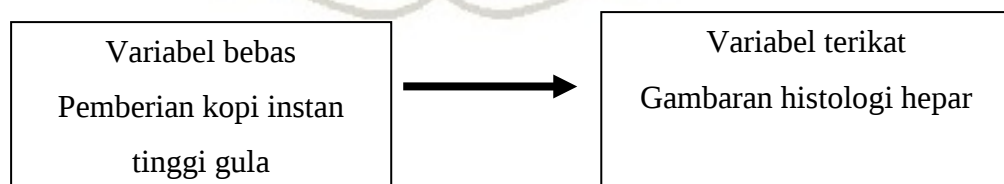
Kerusakan mitokondria karena adanya gangguan membran sel sehingga banyak cairan masuk ke sitoplasma yang mengakibatkan terjadinya degenerasi. Kematian sel terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma. Tidak ada perubahan ultrastruktural membran yang dapat dideteksi sebelum pecah, namun ada beberapa perubahan yang mendahului kematian sel. Perubahan yang terjadi merupakan pembengkakan mitokondria, pembengkakan sitoplasma, penghancuran organ dan pecahnya membran plasma (Maharani, 2007).

### 2.3. Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

### 2.4. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep