

**BAHAN AJAR**  
**Modul 4 Blok 3**  
**SISTEM HEPATOBILIER**



**Disusun oleh:**

**dr. Meiliati Aminyoto, M.Kes, Sp.GK**

**Fakultas Kedokteran**  
**Universitas Mulawarman**

**2022**

## MODUL 3

### SISTEM HEPATOBILIER

#### SASARAN PEMBELAJARAN

Pada akhir modul ini mahasiswa mampu menjelaskan tentang:

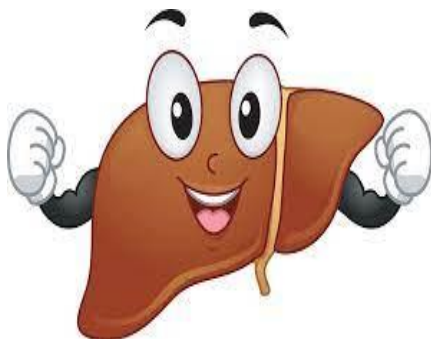
1. Fungsi dari sistem hepatobilier (hati dan empedu) (tutorial)
2. Metabolisme bilirubin dan sirkulasi enterohepatik (tutorial)
3. Menjelaskan regulasi neurohormonal sistem gastrointestinal (kuliah)
4. Fisiologi aksi potensial dan kontraksi otot polos (kuliah)
5. Metabolisme air dan mineral (kuliah)
6. Pengantar parasitologi dan vektor (kuliah)
7. Struktur mikroskopik sistem kelenjar saluran pencernaan (praktikum)

#### KEGIATAN PEMBELAJARAN

##### I. Problem Based Learning

##### SKENARIO

#### KETIKA HATI BICARA



“Hai, nama saya hati, sering juga disebut liver. Bukannya sombong ya, tapi saya merupakan organ tubuh yang ukurannya paling besar dan tentunya punya banyaaaak sekali fungsi. Saya berperan sebagai pusat metabolisme tubuh. Saya juga berperan dalam pencernaan makanan lho dengan memproduksi empedu. Nah, pernah dengar bilirubin kan? Saya juga berperan dalam metabolismenya. Masih banyak sekali peranan saya bagi tubuh manusia. Kalau ingin tetap sehat maka saya juga perlu dijaga agar tetap sehat. Jangan sampai sakit hati ya.”

#### STEP 1 Klarifikasi

**Metabolisme** : pertukaran zat pada organisme yang meliputi proses fisika dan kimia, pembentukan dan penguraian zat di dalam badan yang memungkinkan berlangsungnya hidup

**Empedu** : cairan alkalis kental kuning kehijauan yang disekresi oleh hati, disimpan dalam kantung empedu, dan dialirkan ke dalam duodenum dimana berfungsi membantu dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak.

**Bilirubin** : pigmen empedu berwarna kuning sampai oranye yang dihasilkan dari pemecahan heme dan reduksi biliverdin; biasanya beredar dalam plasma dan diambil oleh sel-sel hati untuk

mengalami konjugasi membentuk bilirubin diglukoronida untuk kemudian diekskresikan dalam empedu.

## **STEP 2 Identifikasi Masalah**

1. Apa itu hati?
2. Apa saja fungsi hati?
3. Bagaimana hati menjalankan fungsinya?
4. Metabolisme apa saja yang terjadi di hati?
5. Apa itu empedu?
6. Apa fungsi empedu bagi tubuh kita?
7. Bagaimana metabolisme empedu?
8. Apa itu bilirubin?
9. Bagaimana pembentukan bilirubin?
10. Apa fungsi bilirubin bagi tubuh kita?

## **STEP 3 Analisis Masalah**

### **HEPAR**

#### **Anatomi Hepar**

##### **1. Permukaan Hepar**

Terdiri dari:

- a. *Facies diaphragmatica*
  - Permukaannya licin dan merupakan cekungan diafragma.
  - Terbagi menjadi: *facies ventrosuperior*, *facies posterior*, dan *facies dextra*.
  - Terpisah dari *facies visceralis* oleh *margo inferior*.
- b. *Facies visceralis/caudalis*
  - Terdiri dari *lobus quadratus* dan *lobus caudatus*, yang terpisah oleh celah berbentuk huruf H.
  - Celah ini berisi triad portal, yang terdiri dari: *ductus hepaticus*; *a. hepatica propria*; dan *v. porta*.

##### **2. Pembagian Hepar**

- a. *Anatomic lobation*
  - Terdiri dari *lobus dextra*, *lobus sinistra*, dan *lobus centralis* yang rudimenter (*lobus caudatus* dan *quadratus*).
  - *Ligamentum falciforme hepatis* memisahkan *lobus dextra* dan *lobus sinistra* pada *facies diaphragmatica*.
  - *Fissura sagitalis sinistra* memisahkan *lobus sinistra* dan *lobus centralis* pada *facies visceralis*.
  - *Fissura sagitalis dextra* memisahkan *lobus centralis* dan *lobus dextra* pada *facies visceralis*.
  - *Fissura horizontalis* membagi *lobus centralis* menjadi *lobus caudatus* dan *quadratus*.
- b. *Functional lobation*

- Hepar terbagi menjadi lobus dextra dan sinistra yang nyaris sama besar pada facies diaphragmatica oleh garis imajiner yang menghubungkan fundus vesica felea dan vena cava inferior.
- Facies visceral dipisahkan oleh garis yang menghubungkan v. cava inferior dengan garis yang membagi dua bagian lobus caudatus dan berakhir pada vesica felea.
- Lobus sinistra terdiri dari lobus sinistra, lobus quadratus, dan setengah bagian sinistra lobus caudatus.
- Lobus dextra terdiri dari lobus dextra dan setengah bagian dextra lobus caudatus.

### 3. Vaskularisasi Hepar

Terdiri dari:

- Vaskularisasi fungsional : dari cabang-cabang v. porta
- Vaskularisasi nutritif : dari cabang-cabang a. hepatica propria

### 4. Inervasi Hepar

Terdiri dari:

- Simpatis: trunkus simpatikus dan n. splanchnicus major
- Parasimpatis: N. X

### HISTOLOGI HEPAR

- Merupakan kelenjar yang terbesar dengan berat 1.5 kg
- Terdiri atas 4 lobi
- Dibungkus oleh *kapsula Glisson* yang terdiri dari jaringan ikat padat yang mengandung sabut-sabut kolagen dan elastis dan membungkus seluruh permukaan hepar
- Diluar kapsul terdapat tunika serosa yang terdiri atas jaringan ikat kendur dengan selapis mesotel, kecuali *pars afiksa*

### Porta Hepatis

- Tempat masuk dan keluar pembuluh darah.
- Jaringan ikat pada hilus, mengikuti pembuluh darah yang memasuki hepar dan membagi hepar menjadi lobus dan lobulus.
- Lobulasi hepar manusia tidak jelas.
- Yang jelas lobulasinya adalah babi, beruang dan unta.

**HEPAR** terdiri dari:

#### 1. Parenchyma

Parenchyma hepar terdiri atas:

##### ✚ Sel-sel hepar (hepatosit)

- Tersusun dalam lempengan-lempengan setebal satu sel yang disebut *lamina hepatis/ hepatic plates* dan merupakan epitel kelenjar.
- Bentuk sel polihedris dengan inti satu atau lebih dan berbentuk bulat.

- Nukleous jelas, satu atau lebih.
- Sitoplasma eosinofil, mempunyai banyak organel dan inklusi diantaranya mitokondria, RE halus, golgi aparatus, RNA, lysosome, butir glikogen dan tetesan lemak.
- Bagian perifer dari lobulus merupakan zona aktif disebut *zone of permanent function* sedangkan zona yang dibagian sentral lobulus merupakan zona yang tidak aktif disebut *zone of permanent repose*. Sedangkan zona diantara keduanya disebut *intermediate zone*.
- Deretan sel-sel hepar yang terletak di sepanjang tepi lobuli, tampak berwarna kemerahan dan disebut *outer limiting plates*.

#### ✚ Kapiler empedu (bile canaliculi)

- Dibentuk oleh selaput sel dari dua sel hepatosit yang berdekatan.
- Dindingnya mempunyai mikrovili.
- Mengalirkan empedu ke arah perifer lobuli, ditampung ke dalam *kanal dari Hering* yang dindingnya terdiri atas epitel selapis kubis yang pucat dengan susunan yang kurang teratur.
- *Intralobular bile duct* adalah saluran empedu didalam lobuli hepar yang sudah mempunyai dinding sendiri berupa epitel selapis pipih.

## 2. Sinusoid

#### ✚ Merupakan sistem kapiler intra lobuler

#### ✚ Lumen lebar dan saling beranastomosis

#### ✚ Memisahkan lamina hepatis yang satu dengan yang lain.

#### ✚ Dindingnya terdiri atas 2 macam sel yaitu:

- *Sel endotel*

Sel pipih berinti gelap dan mempunyai sifat khusus:

- Membran sel berlubang-lubang
- Hubungan antar sel tidak lengkap
- Basal membran tidak ada

- *Sel dari Von Kupffer*

Merupakan sel fagosit, berbentuk seperti bintang karena mempunyai juluran-juluran sitoplasma yang menyusup diantara sel-sel endotel.

## 3. Jaringan penyangga didalam lobuli

#### ✚ Merupakan sabut-sabut retikuler yang halus terletak diantara sel-sel hepatosit dan sinusoid.

#### ✚ Fungsinya:

- Penyangga parenchym.
- Agar sinusoid tetap terbuka.

## 4. Jaringan ikat interlobularis atau septum interlobularis.

#### ✚ Terdiri atas jaringan ikat kendur.

#### ✚ Pada pertemuan 3 lobuli yang berdekatan, daerah ini berbentuk segi tiga sehingga disebut *segitiga Kiernan* atau *portal kanal* atau *portal area*.

#### ✚ Didalam portal area terdapat:

- *Vena interlobularis*

Merupakan cabang dari vena porta, mempunyai penampang terbesar dan dinding tipis.

- *Arteria interlobularis*

Merupakan cabang dari arteria hepatica, mempunyai penampang terkecil, dinding tebal, tunika media dan lamina elastika interna jelas.

- *Duktus interlobularis*

Merupakan saluran empedu, penampang sedang, dilapisi epitel selapis kubis atau silindris.

### Lobulasi hepar:

- a. Dengan vena sentralis sebagai poros
- b. Dengan portal kanal sebagai poros

### Pembuluh darah pada hepar:

- a. *Vena porta*

- Bersifat fungsional, membawa darah dari lien dan usus (yang mengandung bahan-bahan yang telah diserap oleh usus) kecuali lemak yang diangkut oleh pembuluh-pembuluh limfa.

v. porta → v. interlobularis → sinusoid → v. sentralis → v. sublobularis → v. hepatica → v. cava inferior

- *V. interlobularis* terdapat di dalam segitiga Kiernan, bertiga dengan triad yang lain.
- *V. sentralis* terdapat di tengah lobulus hepar, berdinding tipis dan berhubungan langsung dengan sinusoid.
- *V. sublobularis* terdapat di tepi lobulus hepar, berdinding tebal, di dalam jaringan ikat interlobuler dan tidak bersama dengan portal triad.

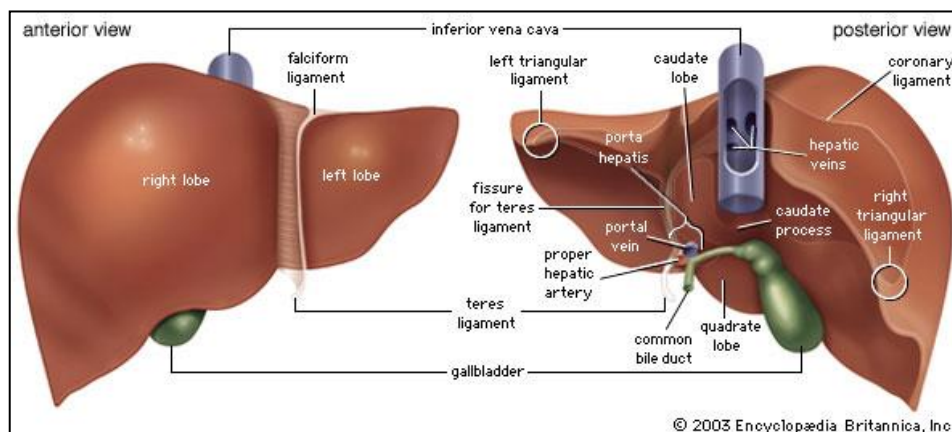
- b. *Arteria hepatica*

Bersifat nutritif, bercabang menjadi a. interlobularis yang kemudian bercabang-cabang lagi menjadi sinusoid, sebagian memberi nutrisi pada portal kanal dan perilobuler.

### Pembuluh limfa:

- Lobuli hepar dikelilingi oleh anyaman pembuluh limfa yang kecil-kecil.
- Pembuluh limfa intra lobuler tidak ada.
- Hepar memproduksi cairan limfa yang ditampung dalam *celah dari Disse* yaitu ruangan sempit diantara dinding sinusoid dan sel hepatosit, kemudian masuk ke *celah dari Mall* yaitu ruang sempit diantara tepi luar outer limiting plates dengan jaringan ikat perilobuler, kemudian masuk ke pembuluh limfa di portal area.

Gambar 1. Anatomi hepar tampak anterior dan posterior

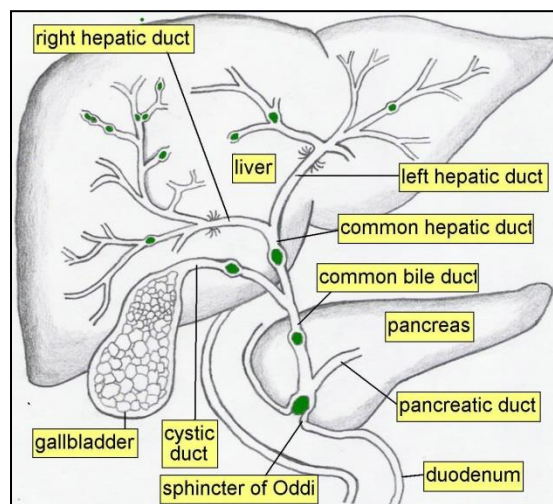


## SALURAN EMPEDU

Empedu yang dihasilkan hepatosit mengalir melalui kanalikuli biliaris, duktulus biliaris dan duktus biliaris. Struktur ini secara berangsur bergabung membentuk anyaman yang berkonvergensi membentuk duktus hepaticus. Duktus hepaticus setelah bergabung dengan duktus sistikus dari kantung empedu berlanjut ke duodenum sebagai duktus biliaris komunis (duktus koledokus). Duktus hepaticus, duktus sistikus dan duktus biliaris komunis dilapisi membrane mukosa dengan epitel selapis silindris. Lamina propria tipis dan dikelilingi sedikit otot polos.

## KANDUNG EMPEDU

Kandung empedu adalah organ berongga berbentuk buah pir yang melekat pada permukaan bawah hati. Dinding kandung empedu terdiri atas mukosa dengan epitel selapis silindris dan lamina propria, selapis otot polos, jaringan ikat perimuskular dan suatu membran serosa. Mukosa kandung empedu memiliki banyak lipatan yang terutama dijumpai ketika kandung sedang kosong. Sel epitelnya kaya mitokondria dan mampu mensekresi sejumlah kecil mucus.



Gambar 2. Anatomi saluran empedu dan kantung empedu

## FISIOLOGI HEPAR

### Fungsi Dasar Hati

1. Fungsi vaskular, untuk menyimpan dan menyaring darah.
2. Fungsi metabolisme, berhubungan dengan sebagian besar fungsi metabolisme tubuh.
3. Fungsi sekresi dan ekskresi berperan membentuk empedu yang disalurkan ke GIT.

### Fungsi sistem vaskular hepar

Tiap lobulus hati mengelilingi sebuah vena sentralis yang mengalir ke vena hepatica dan kemudian ke vena cava inferior. Darah dari vena porta mengalir ke sinusoid melalui venula porta lalu ke vena

sentralis. Sinusoid hepar juga menerima darah dari arteri hepatika. Pada sinusoid hepar terdapat banyak sel Kupffer yang memfagositosis bakteri dan benda asing yang memasuki sinusoid. Endotel pada sinusoid hati memiliki pori-pori yang besar yang mengalirkan cairan ke ruang Disse, kemudian ke pembuluh limfatik.

Kira-kira 1100 mL darah mengalir dari vena porta ke sinusoid hati tiap menit, dan tambahan sekitar 350 mL lagi mengalir ke sinusoid dari arteri hepatika, dengan total rata-rata 1450 mL/menit. Jumlah ini sekitar 29% dari sisa curah jantung, hampir  $\frac{1}{3}$  dari aliran total darah tubuh.

## **Fungsi Pembersih Darah Hati**

### **Sistem Makrofag Hepatik Berfungsi sebagai Pembersih Darah**

Daerah yang melalui kapiler usus mengangkut banyak bakteri dari usus. Sesungguhnya, suatu contoh darah yang diambil dari vena porta sebelum masuk ke hati hampir selalu menumbuhkan kuman basilus kolon bila dibiakkan, sedangkan pertumbuhan kuman basilus kolon dari darah di dalam sirkulasi sistemik sangat jarang sekali.

Film berkecepatan tinggi yang khusus mengenai kerja sel Kupffer, makrofak fagositik besar yang membatasi sinus venosus hati, menunjukkan bahwa sel-sel ini secara efisien membersihkan darah sewaktu darah melewati sinus; bila satu bakteri berhubungan sementara dengan sel Kuffer, dalam waktu kurang dari 0,01 detik bakteri akan masuk menembus dinding sel kuffer dan menetap permanen di dalam sampai bakteri tersebut dicernakan. Mungkin kurang dari 1 persen bakteri yang masuk ke dalam porta dari usus berhasil melewati hati ke dalam sirkulasi sistemik.

Ferritin hati bekerja sebagai penyangga besi darah dan juga sebagai media penyimpanan besi, fungsi lain hepar dalam hubungannya dengan metabolisme besi dan pembentukan sel darah merah.

## **Fungsi Penyimpanan Hati**

Volume darah normal hati, baik di vena maupun jaringan  $\pm$  450ml (10% vol. darah tubuh). Bila tekanan atrium kanan tinggi mengakibatkan tekanan balik sehingga hati membesar karena cadangan darah meningkat menjadi 0,5 - 1 L. Jadi hati adalah organ yang mampu bekerja sebagai reservoir darah yang bermakna saat volume berlebih dan mampu mensuplai darah ekstra saat kekurangan darah.

## **Fungsi Metabolisme Hati**

### **A. Metabolisme Karbohidrat**

Dalam metabolisme karbohidrat, hati melakukan fungsi sebagai berikut:

- Menyimpan glikogen dalam jumlah besar
- Konversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa
- Glukoneogenesis
- Pembentukan banyak senyawa kimia dari produk antara metabolisme karbohidrat

Hati terutama penting untuk mempertahankan konsentrasi glukosa darah normal. Penyimpanan glikogen memungkinkan hati mengambil kelebihan glukosa dari darah, menyimpannya, dan kemudian mengembalikannya ke dalam darah bila konsentrasi glukosa darah mulai turun terlalu rendah. Fungsi ini disebut *fungsi penyangga glukosa* hati. Pada orang dengan fungsi hati yang buruk, konsentrasi glukosa darah setelah memakan makanan tinggi karbohidrat



dapat meningkat dua atau tiga kali lebih tinggi dibandingkan pada orang dengan fungsi hati yang normal.

*Glukoneogenesis* dalam hati juga penting untuk mempertahankan konsentrasi normal glukosa darah, karena glukoneogenesis hanya terjadi secara bermakna apabila konsentrasi glukosa darah mulai menurun di bawah normal. Pada keadaan demikian, sejumlah besar asam amino dan gliserol dari trigliserida diubah menjadi glukosa, dengan demikian membantu mempertahankan konsentrasi glukosa darah yang relatif normal.

## B. Metabolisme Lemak

Aspek metabolisme lemak tertentu terutama terjadi di hati. Beberapa fungsi spesifik hati dalam metabolisme lemak mengenai lipid adalah sebagai berikut:

- Oksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain
- Sintesis kolesterol, fosfolipid, dan sebagian besar lipoprotein
- Sintesis lemak dari protein dan karbohidrat

Untuk memperoleh energi dari lemak netral, lemak pertama-tama dipecah menjadi gliserol dan asam lemak, kemudian asam lemak dipecah oleh *oksidasi beta* menjadi radikal asetil berkarbon 2 yang membentuk *asetil koenzim A* (asetil-KoA). Asetil-KoA dapat memasuki siklus asam sitrat dan dioksidasi untuk membebaskan sejumlah energi yang sangat besar. Oksidasi beta dapat terjadi di semua sel tubuh, namun terutama terjadi dengan cepat dalam sel hati. Hati sendiri tidak dapat menggunakan semua asetil-KoA yang dibentuk, sebaliknya asetil-KoA diubah melalui kondensasi dua molekul asetil-KoA menjadi *asam asetoasetat*, yaitu asam dengan kelarutan tinggi yang lewat dari sel hati masuk ke cairan ekstrasel dan kemudian ditranspor ke seluruh tubuh untuk diabsorpsi oleh jaringan lain. Jaringan ini kemudian mengubah kembali asam asetoasetat menjadi asetil-KoA dan kemudian mengoksidasinya dengan cara biasa. Jadi, hati berperan pada sebagian besar metabolisme lemak.

Kira-kira 80 persen kolesterol yang disintesis di dalam hati diubah menjadi garam empedu, yang kemudian disekresikan kembali ke dalam empedu, sisanya diangkut dalam lipoprotein dan dibawa oleh darah ke semua sel jaringan tubuh. Fosfolipid juga disintesis di hati dan terutama ditranspor dalam lipoprotein. Keduanya, fosfolipid dan kolesterol, digunakan oleh sel untuk membentuk membran, struktur intrasel, dan bermacam-macam zat kimia yang penting untuk fungsi sel.

Hampir semua sintesis lemak dalam tubuh dari karbohidrat dan protein juga terjadi di hati. Setelah lemak disintesis di hati, lemak ditranspor dalam lipoprotein ke jaringan lemak untuk disimpan.

## C. Metabolisme Protein

Tubuh tidak dapat menggantikan kontribusi hati pada metabolisme protein lebih dari beberapa hari tanpa terjadi kematian. Fungsi hati yang paling penting dalam metabolisme protein adalah sebagai berikut:

- ❖ Deaminasi asam amino
- ❖ Pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh

- ❖ Pembentukan protein plasma
- ❖ Interkonversi beragam asam amino dan sintesis senyawa lain dari asam amino

Deaminasi asam amino dibutuhkan sebelum asam amino dapat dipergunakan untuk energi atau diubah menjadi karbohidrat atau lemak. Sejumlah kecil deaminasi dapat terjadi di jaringan tubuh lain, terutama di ginjal, tetapi hal ini tidak penting dibandingkan deaminasi asam amino di dalam hati.

Pembentukan ureum oleh hati mengeluarkan amonia dari cairan tubuh. Sejumlah besar amonia dibentuk melalui proses deaminasi, dan jumlahnya masih ditambah oleh pembentukan bakteri di dalam usus secara kontinu dan kemudian diabsorpsi ke dalam darah. Oleh karena itu, bila hati tidak membentuk ureum, konsentrasi amonia plasma meningkat dengan cepat dan menimbulkan *koma hepatic* dan kematian. Sebenarnya, penurunan aliran darah yang besar melalui hati yang biasanya terjadi apabila timbul pintasan antara vena porta dan vena cava yang dapat menyebabkan jumlah amonia yang berlebihan dalam darah, suatu keadaan yang sangat toksik.

Pada dasarnya semua protein plasma, kecuali bagian dari gamma globulin, dibentuk oleh sel hati. Sel hati menghasilkan kira-kira 90 persen dari semua protein plasma. Sisa gamma globulin adalah antibodi yang dibentuk terutama oleh sel plasma dalam jaringan limfe tubuh. Hati mungkin dapat membentuk protein plasma pada kecepatan maksimum 15-50 gram/hari. Oleh karena itu, jika tubuh kehilangan banyak separuh protein plasma, jumlah ini dapat digantikan dalam waktu 1 atau 2 minggu.

Kehilangan protein plasma menimbulkan mitosis sel hati yang cepat dan pertumbuhan hati menjadi lebih besar, pengaruh ini digandakan oleh kecepatan pengeluaran protein plasma sampai konsentrasi plasma kembali normal. Pada penyakit hati kronis (contohnya sirosis), protein plasma seperti albumin, dapat turun ke nilai yang sangat rendah yang menyebabkan edema generalisata dan asites.

Di antara fungsi hati, yang paling penting adalah kemampuan hati untuk membentuk asam amino tertentu dan juga membentuk senyawa kimia lain yang penting dari asam amino. Misalnya, yang disebut asam amino nonesensial dapat disintesis semuanya dalam hati. Oleh karena itu, mula-mula dibentuk asam keto yang mempunyai komposisi kimia yang sama (kecuali pada oksigen keto) dengan asam amino yang akan dibentuk. Kemudian, satu radikal amino ditransfer melalui beberapa tahap *transaminasi* dari asam amino yang tersedia ke asam keto untuk menggantikan oksigen keto.

### **Fungsi Metabolisme Hati yang Lain**

#### **1) Hati Merupakan Tempat Penyimpanan Vitamin**

Hati mempunyai kecenderungan tertentu untuk menyimpan vitamin dan telah lama diketahui sebagai sumber vitamin tertentu yang baik pada pengobatan pasien. Vitamin yang paling banyak disimpan dalam hati adalah vitamin A, tetapi sejumlah vitamin D dan vitamin B<sub>12</sub> juga disimpan secara normal. Jumlah vitamin A yang cukup dapat disimpan selama 10 bulan untuk mencegah kekurangan vitamin A. Vitamin D dalam jumlah yang cukup dapat disimpan untuk mencegah defisiensi selama 3-4 bulan, dan vitamin B<sub>12</sub> yang cukup dapat disimpan untuk bertahan paling sedikit 1 tahun dan mungkin beberapa tahun.

#### **2) Hati Menyimpan Besi dalam Bentuk Ferritin**

Kecuali besi dalam hemoglobin darah, sebagian besar besi di dalam tubuh biasanya disimpan di hati dalam bentuk *ferritin*. Sel hati mengandung sejumlah besar protein yang disebut *apoferritin*, yang dapat bergabung dengan besi baik dalam jumlah sedikit ataupun banyak. Oleh karena itu, bila besi banyak tersedia dalam cairan tubuh, maka besi akan berikatan dengan apoferritin membentuk ferritin dan disimpan dalam bentuk ini di dalam sel hati sampai dikeluarkan. Bila besi dalam sirkulasi cairan tubuh mencapai kadar yang rendah, maka ferritin akan melepaskan besi. Dengan demikian, sistem apoferritin-ferritin hati bekerja sebagai *penyangga besi darah* dan juga sebagai media penyimpanan besi. Fungsi lain hepar dalam hubungannya dengan metabolisme besi dan pembentukan sel darah merah.

### **3) Hati Membentuk Zat-zat yang Digunakan untuk Koagulasi Darah dalam Jumlah Banyak**

Zat-zat yang dibentuk di hati yang digunakan pada proses koagulasi meliputi *fibrinogen*, *protrombin*, *globulin akselerator*, *faktor VII*, dan beberapa faktor koagulasi penting lain. Vitamin K dibutuhkan oleh proses metabolisme hati, untuk membentuk protrombin, dan faktor VII, IX, dan X. Bila tidak terdapat vitamin K, maka konsentrasi zat-zat ini akan turun secara bermakna, dan keadaan ini mencegah koagulasi darah.

### **4) Hati Mengeluarkan atau Mengekskresikan Obat-obatan, Hormon dan Zat Lain**

Medium kimia yang aktif dari hati dikenal kemampuannya dalam melakukan detoksifikasi atau ekskresi berbagai obat-obatan, meliputi sulfonamid, penisilin, ampisilin, dan eritromisin ke dalam empedu.

Dengan cara yang sama, beberapa hormon yang disekresi oleh kelenjar endokrin diekskresi atau dihambat secara kimia oleh hati, meliputi tiroksin dan terutama semua hormon steroid seperti estrogen, kortisol, dan aldosteron. Kerusakan hati dapat mengakibatkan penimbunan yang berlebihan dari satu atau lebih hormon ini di dalam cairan tubuh dan oleh karena itu menyebabkan aktivitas berlebihan dari sistem hormon.

Akhirnya, salah satu jalan utama untuk ekskresi kalsium dari tubuh adalah sekresi oleh hati ke dalam empedu, lalu diangkut ke usus dan hilang dalam feses.

## **SEKRESI EMPEDU**

Salah satu dari fungsi hati adalah untuk mengeluarkan empedu, normalnya antara 600 dan 1000 ml/hari. Empedu melakukan dua fungsi penting:

- 1) Empedu memainkan peran penting dalam pencernaan dan absorpsi lemak, bukan karena enzim dalam empedu yang menyebabkan pencernaan lemak, tetapi karena asam empedu dalam empedu melakukan dua hal:
  - a. Asam empedu membantu mengemulsikan partikel-partikel lemak yang besar dalam makanan menjadi banyak partikel kecil, permukaan partikel tersebut dapat diserang oleh enzim lipase yang disekresikan dalam getah pankreas.
  - b. Asam empedu membantu absorpsi produk akhir lemak yang telah dicerna melalui membran mukosa intestinal.
- 2) Empedu bekerja sebagai suatu alat untuk mengeluarkan beberapa produk buangan yang penting dari darah. Hal ini terutama meliputi bilirubin, suatu produk akhir dari penghancuran hemoglobin, dan kelebihan kolesterol (Guyton & Hall).

Sekresi empedu dapat ditingkatkan melalui mekanisme kimiawi, hormonal, dan saraf.

- ❖ Mekanisme kimiawi (garam empedu). Setiap bahan yang meningkatkan sekresi empedu oleh hati disebut **koleretik**. Koleretik paling kuat adalah garam empedu itu sendiri. Di antara waktu makan, empedu disimpan dalam kandung empedu, tetapi selama makan empedu dikosongkan dari kandung empedu untuk dialirkan ke duodenum sewaktu kandung empedu berkontraksi. Setelah berpartisipasi dalam pencernaan dan penyerapan lemak, garam-garam empedu direabsorpsi dan dikembalikan oleh sirkulasi enterohepatik ke hati, tempat mereka berfungsi sebagai koleretik kuat untuk merangsang sekresi empedu lebih lanjut.
- ❖ Mekanisme hormonal (sekretin). Selain meningkatkan sekresi  $\text{NaHCO}_3$  encer oleh pancreas, sekretin juga merangsang sekresi empedu alkalis encer oleh duktus hati tanpa disertai peningkatan garam empedu.
- ❖ Mekanisme saraf (saraf vagus). Stimulasi terhadap saraf vagus hati hanya sedikit berperan meningkatkan sekresi empedu selama fase sefalik pencernaan. Mekanisme saraf meningkatkan aliran empedu hati sebelum makanan mencapai lambung atau usus.

Walaupun faktor-faktor yang baru dijelaskan di atas meningkatkan sekresi empedu oleh hati selama dan setelah makan, sekresi empedu oleh hati berlangsung terus menerus. Di antara waktu makan, empedu yang dikeluarkan akan disalurkan ke kandung empedu, tempat empedu tersebut disimpan dan dipekatkan. Transportasi aktif garam ke luar kandung empedu, yang diikuti oleh air secara osmotis, menyebabkan konsentrasi konstituen-konstituen organik meningkat lima sampai sepuluh kali. Karena menyimpan empedu pekat ini, kandung empedu merupakan tempat utama pengendapan konstituen-konstituen empedu yang kemudian menjadi batu empedu. Untungnya, kandung empedu tidak berperan penting dalam pencernaan, sehingga pengangkatannya sebagai pengobatan batu empedu atau penyakit kandung empedu lainnya tidak menimbulkan masalah khusus. Empedu yang disekresikan di antara waktu makan akan disimpan di duktus biliaris komunis yang mengalami dilatasi.

Selama makan, saat kimus mencapai usus halus, keberadaan makanan, terutama produk-produk lemak, di lumen duodenum memicu pengeluaran CCK. Hormon ini merangsang kontraksi kandung empedu dan relaksasi sfingter Oddi, sehingga empedu dikeluarkan ke dalam duodenum, tempat empedu tersebut membantu pencernaan dan penyerapan lemak yang semula mengawali pengeluaran CCK.(SHERWOOD)

Pada hati terdapat saluran tipis penyalur empedu, **kanalikulus biliaris**, yang berjalan di antara sel-sel di dalam setiap lempeng hati. Hepatosit secara terus menerus mengeluarkan empedu ke dalam saluran tipis tersebut, yang mengangkutnya ke duktus biliaris di perifer lobulus. Duktus biliaris dari berbagai lobulus menyatu untuk akhirnya membentuk duktus biliaris komunis, yang menyalurkan empedu dari hati ke duodenum. Setiap hepatosit berkontak dengan sinusoid di satu sisi dan dengan kanalikulus biliaris di sisi lainnya.

Lubang duktus biliaris ke dalam duodenum dijaga oleh **sfingter Oddi**, yang mencegah empedu memasuki duodenum, kecuali selama ingesti makanan. Apabila sfingter tertutup, sebagian besar empedu yang disekresikan oleh hati akan diblokkan ke dalam **kandung empedu**, suatu struktur kecil berbentuk mirip kantung yang melekat di bawah, tetapi tidak berhubungan langsung dengan hati. Empedu kemudian disimpan dan dipekatkan di dalam kandung empedu di antara waktu makan. Setelah makan, empedu masuk ke duodenum akibat kombinasi efek pengosongan kandung empedu dan

peningkatan sekresi empedu oleh hati berkisar dari 250 ml sampai 1 liter, bergantung pada derajat rangsangan.

Empedu terdiri dari cairan alkalis encer yang serupa dengan sekresi  $\text{NaHCO}_3$  pankreas serta beberapa konstituen organik, termasuk garam-garam empedu, kolesterol, lesitin, dan bilirubin. Konstituen organik berasal dari aktivitas hepatosit, sedangkan air,  $\text{NaHCO}_3$ , dan garam anorganik lain ditambahkan oleh sel-sel duktus. Walaupun tidak mengandung enzim pencernaan apapun, empedu penting untuk proses pencernaan dan penyerapan lemak, terutama melalui aktivitas garam empedu.

Garam empedu adalah turunan kolesterol. Mereka secara aktif disekresikan ke dalam empedu dan akhirnya masuk ke duodenum bersama dengan konstituen empedu lainnya. Setelah ikut serta dalam pencernaan dan penyerapan lemak, sebagian besar garam empedu direabsorpsi ke dalam darah oleh mekanisme transportasi aktif khusus yang terdapat di ileum terminal, bagian akhir dari usus halus. Dari sini garam-garam empedu dikembalikan melalui system porta hepatica ke hati, yang kembali mensekresikan mereka ke dalam empedu. Pendaaurulangan garam-garam empedu antar usus halus dan hati ini disebut sebagai **sirkulasi enterohepatik**.

Garam empedu membantu pencernaan lemak melalui efek deterjen (emulsifikasi) mereka dan mempermudah penyerapan lemak melalui partisipasi mereka dalam pembentukan misel. Kedua fungsi ini terkait dengan struktur garam empedu.

Efek deterjen garam empedu mengacu pada kemampuan garam empedu mengubah globulus-globulus lemak berukuran besar menjadi emulsi lemak yang terdiri dari banyak butir lemak kecil yang terbenam dalam cairan kimus. Dengan demikian, luas permukaan yang tersedia untuk aktivitas lipase pancreas meningkat. Agar dapat mencerna lemak, lipase harus berkontak langsung dengan molekul trigliserida. Garam empedu mencegah penyatuan kembali butir-butir kecil lemak dengan membentuk selaput di permukaan lemak yang bermuatan negative larut-air. Karena muatan yang sama akan tolak menolak, gugus bermuatan negatif di permukaan butiran lemak akan menyebabkan lemak tersebut saling menolak satu sama lain. Tolak menolak listrik ini mencegah butir lemak kecil menyatu kembali membentuk butir lemak besar, sehingga terciptanya emulsi lemak yang meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk kerja lipase. Peningkatan luas permukaan sangat penting untuk menyelesaikan pencernaan lemak dengan cepat; tanpa garam empedu, pencernaan lemak akan berjalan sangat lambat.

Garam empedu bersama dengan kolesterol dan lesitin, berperan penting dalam penyerapan lemak melalui pembentukan misel. Garam empedu dan lesitin memiliki bagian yang larut lemak dan larut air, sementara kolesterol sama sekali tidak larut dalam air. Dalam satu misel garam empedu dan lesitin menggumpal dalam kelompok-kelompok kecil dengan bagian larut-lemak berada di bagian tengah sebagai inti "hidrofobik", sementara bagian larut-air membentuk selaput "hidrofilik (senang air) di bagian luar. Misel, karena larut air akibat lapisan hidrofiliknya, dapat melarutkan zat-zat yang tidak larut-air di intinya yang larut-lemak. Dengan demikian, misel merupakan vehikulum yang praktis untuk mengangkut bahan-bahan yang tidak larut air dalam isi lumen yang banyak mengandung air. Bahan larut lemak yang paling penting diangkut adalah produk pencernaan lemak (monogliserida dan asam lemak bebas) serta vitamin-vitamin larut lemak, yang diangkut ke tempat penyerapannya dengan menggunakan misel. Jika tidak menumpang misel yang larut air, nutrien-nutrien tersebut akan mengapung di permukaan cairan kimus dan tidak pernah mencapai permukaan absorptif usus halus.

## **Pembentukan Bilirubin**

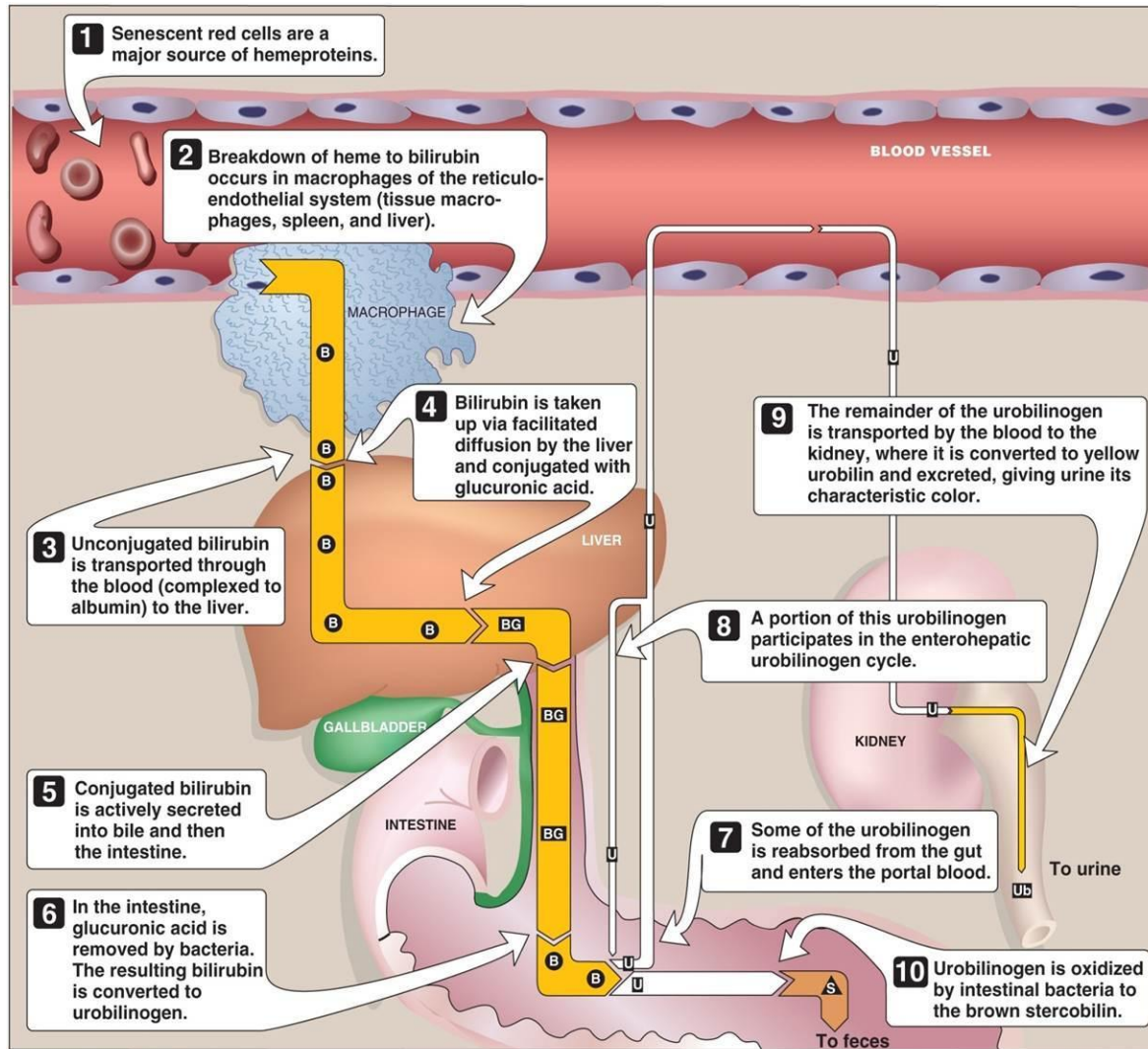
Empedu dihasilkan oleh hati. Garam empedu berperan dalam proses absorpsi saluran pencernaan. Selain itu, banyak zat yang dieksresikan ke dalam empedu dan kemudian dikeluarkan dalam feses. Salah satunya adalah pigmen bilirubin yang berwarna kuning-kehijauan. Bilirubin merupakan hasil akhir pemecahan hemoglobin yang penting. Namun bilirubin juga merupakan suatu alat yang sangat bernilai dalam mendiagnosis penyakit darah hemolitik dan berbagai tipe penyakit hati.

Secara singkat, bila sel darah merah sudah habis masa hidupnya (rata-rata 120 hari) dan menjadi terlalu rapuh untuk bertahan dalam sistem sirkulasi, membran selnya pecah dan hemoglobin yang lepas difagositosis oleh jaringan makrofag di seluruh tubuh. Hemoglobin pertama kali dipecah menjadi globin dan heme, dan cincin heme dibuka untuk memberikan besi bebas yang ditranspor ke dalam darah oleh transferin dan rantai lurus dari empat inti pirol yaitu substrat yang nantinya akan dibentuk menjadi pigmen empedu. Pigmen pertama yang dibentuk adalah biliverdin, tetapi pigmen ini dengan cepat direduksi menjadi bilirubin bebas yang secara bertahap dilepaskan dari makrofag ke dalam plasma. Bilirubin bebas bergabung sangat kuat dengan albumin plasma dan ditranspor dalam kombinasi ini melalui darah dan cairan interstisial. Sekalipun memasuki protein plasma, bilirubin ini masih disebut bilirubin bebas untuk membedakannya dari bilirubin terkonjugasi.

Dalam beberapa jam, bilirubin bebas diabsorpsi melalui membran hati. Sewaktu masuk sel hati, bilirubin dilepaskan dari albumin plasma dan segera kira-kira 80% dikonjugasi dengan asam glukoronat untuk membentuk bilirubin glukuronida, kira-kira 10% berkonjugasi dengan sulfat dan sekitar 10% berkonjugasi dengan berbagai zat lainnya. Dalam bentuk ini, bilirubin dikeluarkan melalui proses transpor aktif ke dalam kanalikuli empedu dan kemudian masuk ke usus.

### **Pembentukan Urobilinogen**

Sekali berada di dalam usus, kira-kira setengah dari bilirubin konjugasi diubah oleh kerja bakteri menjadi urobilinogen yang mudah larut. Beberapa urobilinogen direabsorpsi melalui mukosa usus kembali ke darah. Sebagian besarnya diekskresikan kembali oleh hati ke dalam usus, tetapi kira-kira 5% dieksresikan oleh ginjal ke dalam urin. Setelah terpapar dengan udara dalam urin, urobilinogen teroksidasi menjadi urobilin; sedangkan di dalam feses urobilinogen diubah dan dioksidasi menjadi sterkobilin.



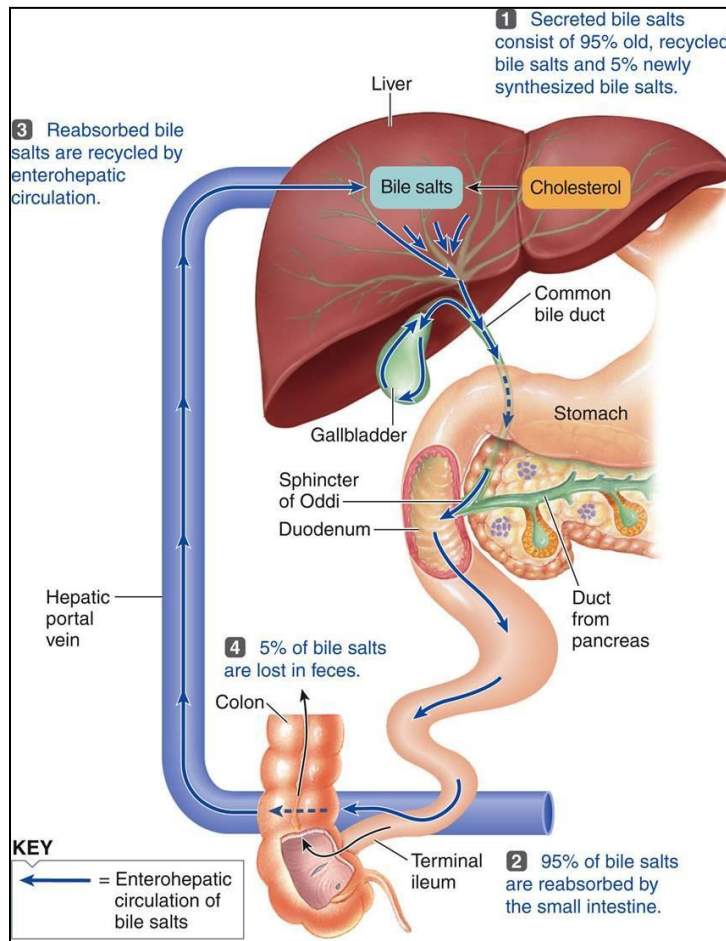
Gambar 3. Metabolisme bilirubin

### Ekskresi Bilirubin dalam Empedu-Penggunaan Bilirubin sebagai Alat Deteksi Klinik

Banyak zat yang diekskresi ke empedu, lalu dikeluarkan lewat feces, salah satunya pigmen bilirubin yang berwarna kuning-kehijauan. Bilirubin berasal dari pemecahan hemoglobin. Bilirubin sangat bernilai dalam diagnosis penyakit darah hemolitik dan berbagai tipe penyakit hati.

Eritrosit yang habis masa hidupnya (120 hari) pecah (hemolisis). Hemoglobin yang lepas difagosit makrofag (sistem reikuloendothelial). Hemoglobin dipecah menjadi heme dan globin. Heme dipecah menjadi:

1. Besi bebas yang ditransport ke dalam darah oleh transferin.
2. Rantai lurus dari 4 inti pirol, yaitu substrat dimana nantinya pigmen empedu akan dibentuk.



Gambar 4. Sirkulasi enterohepatik

## IKTERIK

Ikterik atau jaundice didefinisikan sebagai perubahan warna jaringan menjadi kekuningan akibat deposisi bilirubin pada jaringan. Deposisi ini hanya muncul pada keadaan hiperbilirubinemia.

Bilirubin berasal dari pemecahan bagian *heme* dari hemoglobin yang terjadi di jaringan retikuloendothelial. Dengan bantuan enzim *hemoxygenase*, heme dipecah menjadi molekul besi dan biliverdin. Biliverdin kemudian diubah menjadi bilirubin oleh enzim *biliverdin reductase*. Bilirubin – yang disebut bilirubin unkonjugasi – dilepaskan ke plasma dan diikat oleh albumin yang merupakan alat transport bilirubin. Bilirubin konjugasi terikat sangat kuat pada albumin sehingga tidak ada bilirubin unkonjugasi bentuk bebas yang larut dalam plasma, karenanya bilirubin unkonjugasi tidak dapat difiltrasi glomerulus dan terdeteksi pada urine. Bilirubin unkonjugasi bersirkulasi sampai masuk ke dalam hepatosit. Dalam hepatosit, bilirubin unkonjugasi mengalami proses konjugasi dengan bantuan enzim glukoronil transferase menjadi bilirubin konjugasi. Bilirubin konjugasi bersifat larut dalam air dan dapat diekskresi melalui ginjal. Sebagian bilirubin konjugasi diekskresi melalui usus, diubah menjadi



urobilinogen. Urobilinogen sebagian diekskresi melalui feces, sebagian mengalami siklus enterohepatik. Sekitar 5% urobilirubin diekskresi melalui urine.

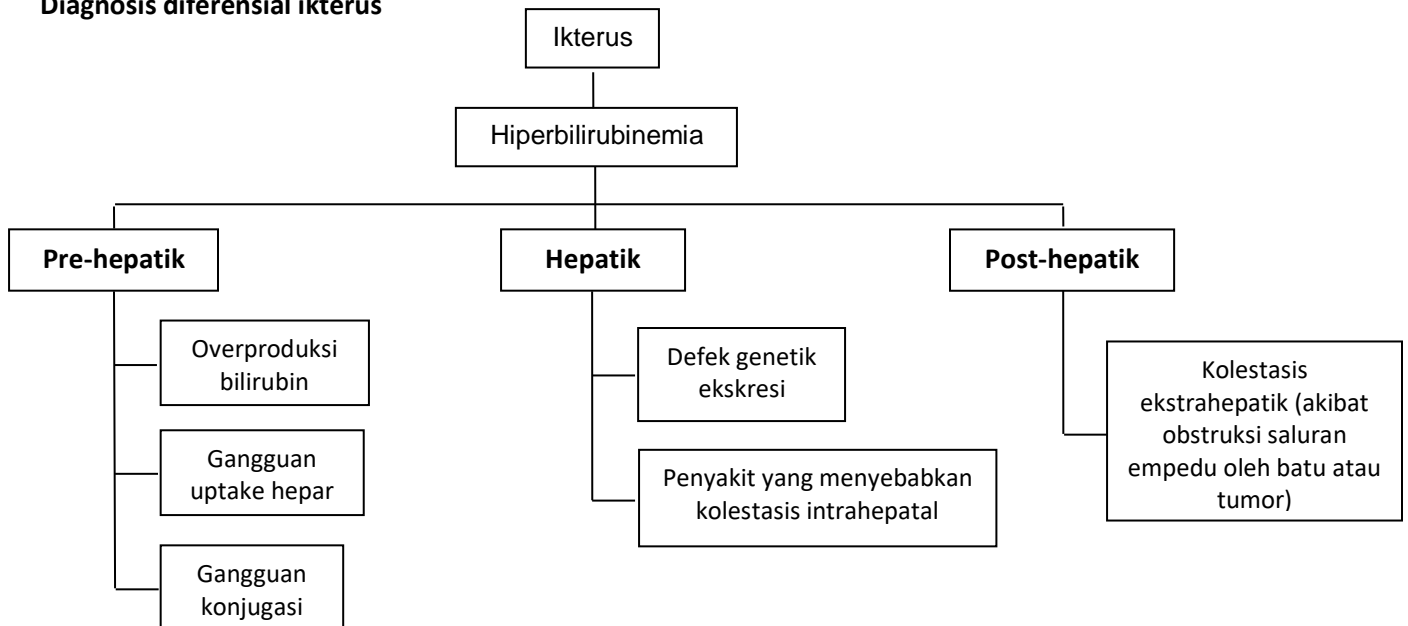
Metode pengukuran bilirubin didasarkan pada reaksi *van den bergh* dimana bilirubin dipaparkan pada asam diazotized sulfanilic untuk membentuk suatu pigmen yang stabil. Fraksi direk adalah yang dapat bereaksi dengan asam tanpa perlu penambahan alkohol. Fraksi direk ini memberikan nilai mendekati kadar bilirubin konjugated. Sehingga bilirubin konjugated sering disebut bilirubin direk. Bilirubin yang bereaksi pada penambahan alkohol adalah bilirubin total. Nilai bilirubin indirek diperoleh dengan cara mengurangi bilirubin total dengan bilirubin direk.

Penyebab hiperbilirubinemia dapat dideteksi dengan melihat fraksi bilirubin mana yang meningkat dan terdeteksi tidaknya bilirubin pada urin. Secara garis besar defek dapat terjadi pada produksi yang berlebihan, proses konjugasi yang tidak adekuat atau eliminasi bilirubin yang terganggu.

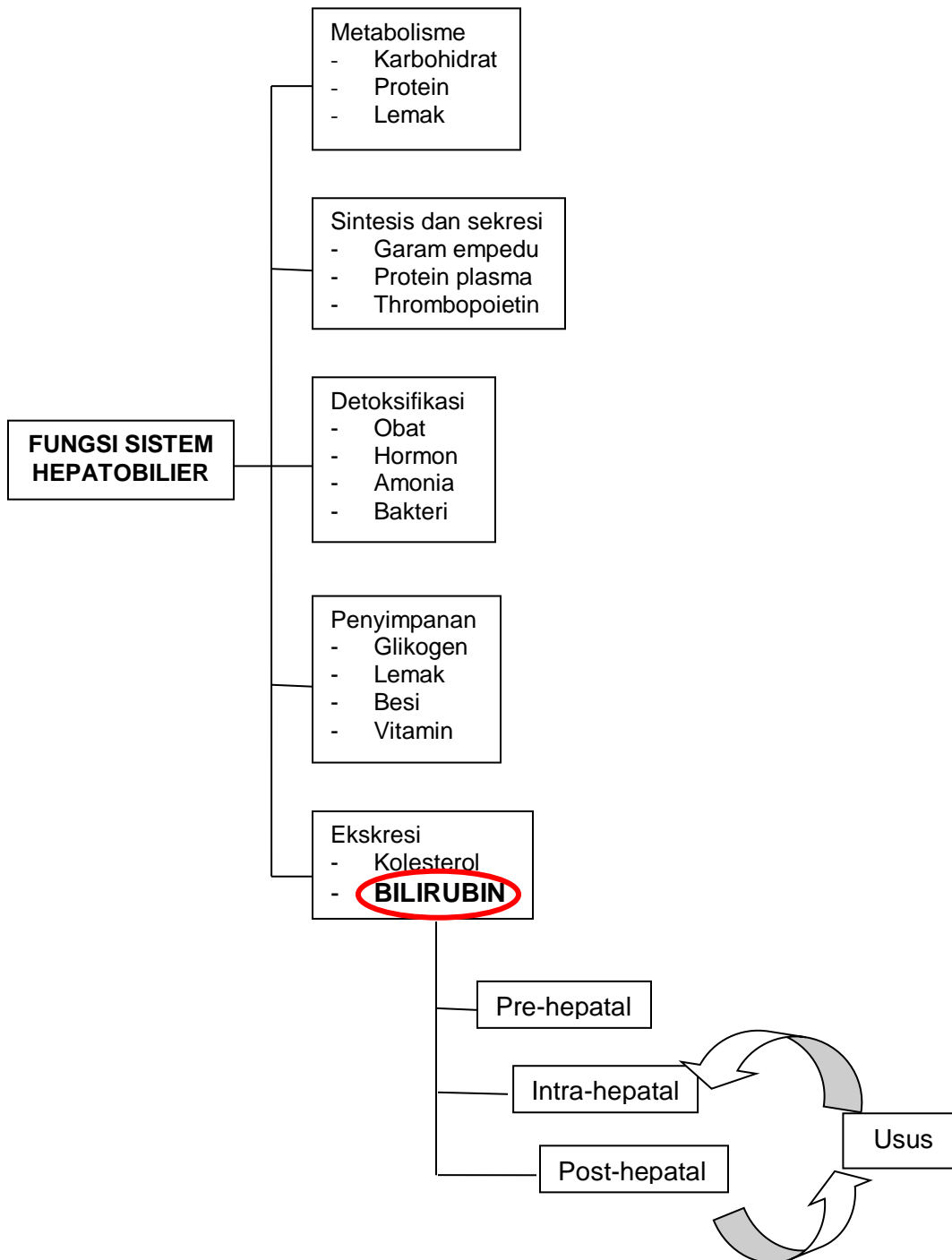
Peningkatan bilirubin unkonjugasi (indirek) seringkali disebabkan peningkatan produksi bilirubin akibat pemecahan eritrosit berlebihan misalnya pada kasus hemolisis baik karena autoimun ataupun infeksi misalnya infeksi malaria. Hiperbilirubinemia indirek juga dapat disebabkan gangguan uptake hepar dimana bilirubin indirek tidak dapat masuk ke hepatosit. Kelainan konjugasi seperti *Crigler Najjar syndrome* dan *Gilbert's syndrome* menyebabkan bilirubin indirek tidak dapat diubah menjadi direk. Nilai normal bilirubin total sekitar 1-1,5 mg/dl tergantung variasi laboratorium.

Peningkatan bilirubin konjugasi (direk) atau keduanya tetapi dominan direk dapat disebabkan karena kelainan genetik yang menimbulkan gangguan fungsi ekskresi hepar misalnya pada *Dubin Johnson syndrome* atau *Rotor syndrome*. Selain itu penyakit hepatobilier baik kolestasis ekstrahepatik seperti cholestitis, cholelithiasis atau choledokolithiasis dan kolestasis intrahepatik seperti hepatitis (hepatitis virus, hepatitis autoimun, steatohepatitis, alkoholik hepatitis) atau sirosis juga dapat menimbulkan hiperbilirubinemia dominan direk.

### Diagnosis diferensial ikterus



#### STEP 4 Strukturisasi Konsep



#### STEP 5 Sasaran Pembelajaran

Mahasiswa mampu menjelaskan :

1. Fungsi hati
  - a) Metabolisme karbohidrat, lemak dan protein
  - b) pembentukan protein plasma
  - c) detoksifikasi

- d) penyimpanan
- 2. Fungsi empedu dalam pencernaan
- 3. Mekanisme pembentukan dan metabolisme bilirubin

## II. KULIAH

### 1. Fisiologi aksi potensial dan kontraksi otot polos serta regulasi neurohormonal sistem gastrointestinal (2 x 50 menit)

Sasaran pembelajaran:

- a. Mahasiswa mampu menjelaskan fisiologi aksi potensial dan kontraksi otot polos.
- b. Mahasiswa mampu menjelaskan regulasi neurohormonal sistem gastrointestinal.

### 2. Metabolisme air dan mineral (2 x 50 menit)

Sasaran pembelajaran:

- a. Mahasiswa mampu menjelaskan metabolisme air dalam tubuh.
- b. Mahasiswa mampu menjelaskan metabolisme mineral.

### 3. Pengantar parasitologi dan vektor (2 x 50 menit)

Sasaran pembelajaran:

- a. Mahasiswa mampu menjelaskan definisi, morfologi, siklus hidup parasit.
- b. Mahasiswa mampu menjelaskan hubungan host dan parasit.
- c. Mahasiswa mampu menjelaskan vektor.

## III. PRAKTIKUM

### 1. Struktur mikroskopik sistem kelenjar saluran pencernaan.

Sasaran pembelajaran

- o Mahasiswa mampu mengidentifikasi struktur mikroskopik sistem kelenjar saluran pencernaan.

## IV. KETERAMPILAN MEDIK

Lihat Buku Panduan Keterampilan medik

- 1. Komunikasi
- 2. Pemeriksaan fisik
- 3. Keterampilan prosedural

## REFERENSI

Ganong WF, 2005. *Review of medical physiology*, 22<sup>th</sup> ed. Appleton & Lange. Stanford. Connecticut. USA.

Guyton dan Hall. 2006. *Textbook of medical physiology* . 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia. W.B Saunders co.

Johnson LR, 1992. *Essential medical physiology*. New York. Raven Press.

Luciano VS, 2001. *Human physiology the mechanisms of body function*. 8<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Companies, Inc. 2001.

Sherwood L, 2004. *Human Physiology from cells to systems*. 5<sup>th</sup> edition. Thomson Learning, Inc.

Tortora GJ, Derrickson B, 2006. *Principles of anatomy and physiology*. 11<sup>th</sup> edition. John Wiley Voet & Sons, Inc.