

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Inflamasi Hati**

##### **2.1.1 Inflamasi**

Inflamasi adalah respon pertahanan terhadap jejas seluler pada jaringan berpembuluh darah dan dimaksudkan untuk mengeliminasi penyebab awal dari kerusakan sel maupun nekrosis sel atau jaringan hasil dari perusak asli.<sup>1,3</sup> Tujuan proteksi dari inflamasi yaitu melakukan dilusi, penghancuran atau menetralkan agen berbahaya seperti kuman, bakteri, virus, trauma tajam atau tumpul, suhu sangat dingin atau panas atau terbakar, bahan kimiawi, imunologik yang kemudian akan memperbaiki bagian yang luka.<sup>1,3,10</sup>

Meskipun inflamasi membantu membersihkan infeksi dan stimuli berbahaya lainnya serta menginisiasi perbaikan, reaksi inflamasi berikut proses perbaikannya dapat menyebabkan bahaya yang besar.<sup>3</sup>

Tujuan dari reaksi inflamasi adalah membawa sel-sel atau molekul pertahanan tubuh manusia yang biasanya berada di dalam darah, dibawa ke daerah yang mengalami infeksi atau kerusakan. Ketika terdapat luka, seperti suhu yang berlebih, terdapat pada jaringan hidup, reaksi inflamasi akut muncul. Pembuluh darah kecil pada sekitar luka menjadi membesar dan aliran darahnya akan mengalir cepat tetapi secara berkala kembali turun. Cairan kaya akan protein dan sel-sel darah merah serta leukosit keluar dari pembuluh

darah yang membesar ke dalam jaringan. Termasuk di antaranya adalah sel-sel serta matriks ekstra seluler yang berada di sekitar jaringan ikat.<sup>3,10</sup>

Inflamasi dapat berupa akut dan kronik. Inflamasi akut adalah onset cepat dan durasinya pendek, berakhir dalam hitungan menit atau paling lambat beberapa hari, dan ditandai dengan cairan dan protein plasma eksudasi serta didominasi oleh akumulasi leukosit neutrofil. Inflamasi kronik dapat lebih berbahaya, durasinya panjang (hari sampai tahun), dan ditandai dengan perjalanan limfosit dan makrofag dengan keterkaitannya dengan proliferasi pembuluh darah dan fibrosis.<sup>3</sup>

Manifestasi eksternal antara lain adalah tanda cardinal, hasil dari perubahan pembuluh darah dan sel-sel yang keluar, antara lain: panas (alor), kemerahan (rubor), dan pembengkakan (tumor). Tanda kardinal lain yang kadang muncul antara lain: sakit (dolor), dan berkurangnya fungsi (functio laesa), yang terjadi akibat elaborasi mediator dan kerusakan yang disebabkan oleh leukosit.<sup>3,33</sup>

#### **2.1.1.1 Inflamasi Akut**

Inflamasi akut memiliki 2 komponen utama antara lain

a. Perubahan pembuluh darah

Perubahan pembuluh darah mengakibatkan meningkatnya peredaran darah dan perubahan struktur yang menyebabkan protein plasma meninggalkan sirkulasi

## b. Aktifitas Sel

Perpindahan leukosit dari dalam pembuluh darah mikro dan berakumulasi pada fokus kerusakan (penarikan sel dan aktivasi). Sel utama yang berperan adalah neutrofil.<sup>3</sup>

Ketika di tubuh manusia terdapat agen perusak atau sel yang mati, fagosit yang berada di sisi luar jaringan akan mengeliminasinya. Pada saat yang sama fagosit dan sel-sel tubuh akan bereaksi terhadap substansi asing atau abnormal dengan melepaskan molekul protein dan lemak yang berfungsi sebagai mediator kimia dari inflamasi. Mediator-mediator juga dihasilkan oleh protein plasma yang bereaksi dengan mikroba atau jaringan yang rusak.<sup>3,35</sup>

Stimulus-stimulus yang berperan menimbulkan inflamasi akut adalah:

### a. Infeksi (bakteri, virus, jamur, parasit)

Secara medis hal ini paling utama yang dapat menyebabkan inflamasi

### b. Trauma baik fisik maupun kimia

### c. Nekrosis jaringan termasuk iskemik

### d. Benda asing (serpihan, kotoran, dan jahitan)

### e. Reaksi imun karena proses ini respon inflamasi tidak dapat dieliminasi dan dapat berubah menjadi inflamasi kronik, serta sangat penting karena dapat menimbulkan morbiditas dan mortalitas.<sup>3</sup>

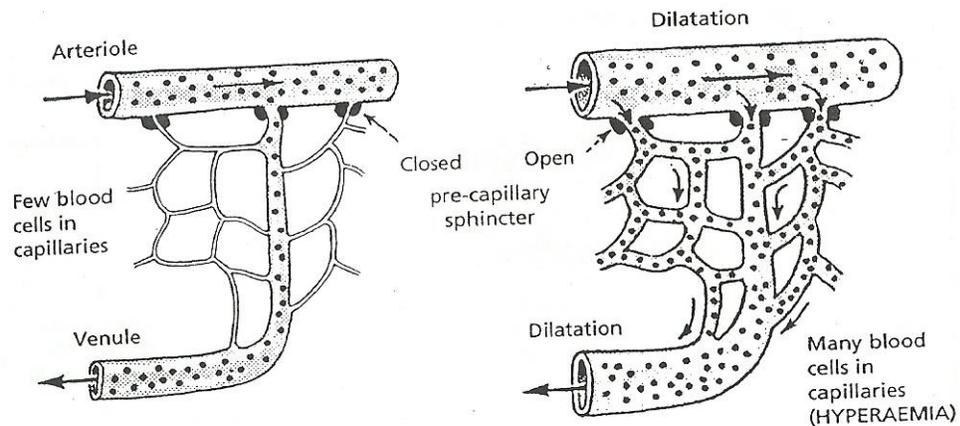
Beberapa aksi mediator-mediator yang berada di sekitar pembuluh darah kecil juga menarik plasma dan leukosit dari dalam pembuluh darah untuk keluar menuju agen tersebut berada. Leukosit yang sudah keluar tersebut diaktifkan oleh agen perusak dan secara lokal oleh produk mediator-mediator untuk menghilangkan agentersebut dengan fagositosis. Efek samping dari aktivasi leukosit adalah rusaknya beberapa jaringan normal tubuh.<sup>3,38</sup>

Setelah agen perusak hilang, mekanisme anti inflamasi aktif. Setelah proses ini berakhir, maka tubuh akan menjadi kembali normal. Jika agen perusak tidak dapat dihilangkan maka proses ini akan berubah menjadi kronik.<sup>3</sup>

Cohnheim (1889) mengobservasi dengan mikroskop perubahan pada jaringan transparan yang hidup pada lidah katak dan jaring kaki selama inflamasi yang disebabkan oleh luka mekanik atau iritasi kimia. Penelitian hebatnya ini kemudian di konfirmasi pada jaringan mamalia lain yang juga diberi luka suhu atau kimia. Hasilnya antara lain

*Hiperaemia*. Segera setelah terjadi cedera suhu atau kimia, jaringan akan melunak sementara yang disebabkan oleh kontraksi arteriolar. Relaksasi arteriole di dalam dan di sekitar jaringan yang mengalami cedera, sehingga jaringan kapiler di sekitar dan di post-kapiler venula menjadi membesar dengan aliran pembuluh darah yang cepat. Kondisi ini membuat jaringan

menjadi memerah dan terasa hangat oleh karena meningkatnya aliran darah yang kemudian dijadikan dasar terjadinya heat inflamasi.



**Gambar 1.** Hiperemia <sup>33</sup>

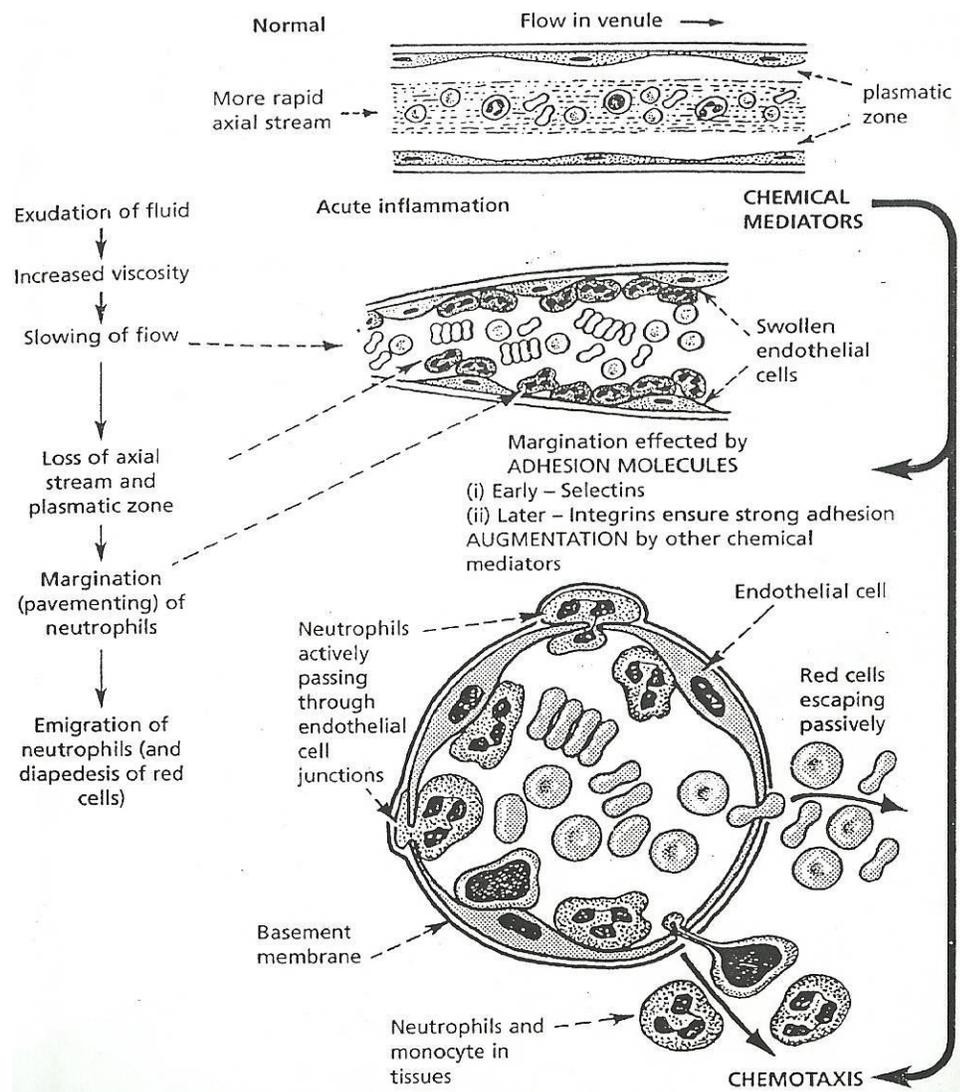
Sumber : Robin Reid

*Eksudasi.* Setelah terjadi hiperemi, cairan yang kaya akan protein keluar dari pembuluh darah ke dalam jaringan sekitar dan ini yang menyebabkan terjadinya udem.

*Rasa sakit* yang dirasakan ditimbulkan oleh adanya tekanan pada jaringan oleh akibat jaringan yang udem, immobilitas relatif, meningkatkan rigiditas jaringan, dan pergerakan yang lebih lanjut akan memberikan rasa sakit.

*Peredaran darah yang melambat.* Mikrosirkulasi melebar tetapi aliran darah pada awalnya cepat kemudian secara progresif melambat dan aliran pada beberapa pembuluh darah kecil berhenti.

*Emigrasi leukosit.* Neutrofil polimorfisme adalah fagosit yang pertama keluar, setelah itu diikuti oleh monosit. Pada awalnya mereka menempel pada endotel venula dan kemudian bermigrasi melalui dinding pembuluh darah menuju jaringan sekitar.<sup>10</sup>



**Gambar 2.** Emigrasi leukosit<sup>33</sup>

Sumber : Robin Red

## Efek Inflamasi Akut

Terdapat efek menguntungkan dan efek merugikan pada inflamasi akut

### Efek menguntungkan

Efek yang menguntungkan diberikan oleh eksudat inflamasi dan fagositik dan efek mikrobisidal dari emigrasi leukosit

### Eksudat inflamasi

#### 1. Pengenceran Toksin

Inflamasi yang disebabkan oleh kimia, termasuk diantaranya bakteri toksin, eksudat ini akan mengurangi cedera lokal dengan mengencerkannya dan membawanya ke sistem limfatik

#### 2. Perlindungan Antibodi

Protein di dalam eksudat termasuk antibodi yang berkembang seiring dengan infeksi atau imunisasi dan terdapat pada plasma tubuh. Pada inflamasi akut yang disebabkan oleh infeksi, eksudat dapat terdiri dari antibodi yang bereaksi dan menghancurkan mikroorganisme, atau menetralkan toksin. Antibodi mendorong pemberantasan mikroorganisme dengan memberikan kerentanan untuk lisis oleh komplemen dan destruksi fagosit.

### 3. Pembentukan fibrin

Fibrinogen dalam eksudate dikonversi menjadi fibrin padat oleh aksi tromboplastin jaringan. Jaringan yang terdeposit fibrin umumnya terlihat pada jaringan inflamasi dan terbentuk barier mekanial terhadap perubahan dan persebaran bakteri. Hal tersebut dapat membantu proses fagositosis leukosit

### 4. Imunitas

Mikroorganisme dan toksin pada lesi inflamasi dibawa oleh eksudat, baik yang masih bebas atau berada dalam fagosit, ke nodus limfe lokal dimana mereka akan menstimulasi respon imun. Proses ini akan bertahan selama beberapa hari dan mungkin beberapa tahun.

### 5. Nutrisi Sel

Aliran eksudat dari inflamasi membawa serta glukosa, oksigen, dan lainnya, sehingga membantu suplai sel yang sangat meningkat. Selain itu juga membawa hasil metabolisme.<sup>11</sup>

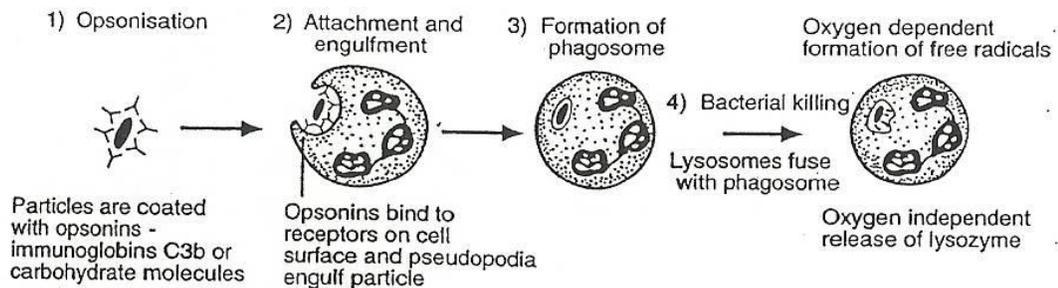
### Fagositosis

*Neutrofil polimorfisme* dalam lesi inflamasi adalah fagositik aktif. Emigrasi monosit tidak seaktif saat pertama, tetapi mereka cepat berubah menjadi lebih besar, makrofag yang lebih aktif. Proses fagositosis polimorfisme dan makrofag sama dan seperti amuba.

*Polimorf dan makrofag* memainkan peran vital dalam infeksi mikroba. Kebanyakan infeksi bakterial, bakteri-bakteri tersebut dieliminasi dengan cepat oleh fagositosis dan mekanisme proteksi.

Neutrofil polimorf bergerak aktif, kaya akan enzim lisosom, dan merespon pada relatif stimulasi kemotaktik pada reaksi inflamasi. Mereka kaya akan glikogen, dan sistem enzim sistem enzim yang memberikan energi untuk motilitasnya dan fagositosis oleh glikolisis. Pada kondisi rendah oksigen, polimorf ini menggunakan eksudat inflamasi untuk melakukan fungsinya.

Monosit, motilitas dan fagositiknya kurang aktif dibanding polimorf. Setelah keluar ke lesi inflamasi, monosit ini akan berubah menjadi makrofag dan melibatkan pada kenaikan enzim lisosom, aktifitas metabolik, motilitas, dan fagositik dan kapasitas mikrobisidal. Seperti polimorf, mereka memiliki sistem enzim yang menyuplai energi untuk peningkatan aktifitas oleh glikolisis anaerob, tetapi perbedaannya hanya memiliki penyimpanan glikogen yang kecil dan harus menggunakan glikogen yang dihasilkan oleh polimorf atau glukosa yang berada pada eksudat untuk dijadikan sebagai sumber energi. Makrofag dapat menelan dan menghancurkan debris inflamasi dan dapat membungkus dan membentuk suster pada material seperti benda asing dan mikroorganisme dalam waktu yang lama yang kemudian dapat mensintesis membran plasma, enzim lisosom, dan lisosom.<sup>11,33</sup>



**Gambar 3.** Fagositosis<sup>33</sup>

Sumber: Robin Reid

### Efek Merugikan

Inflamasi akut pada jaringan yang terbatas dan tidak dapat meluas, menghasilkan peningkatan tekanan jaringan yang dapat merusak fungsi secara langsung atau dapat mempengaruhi peredaran darah dan menyebabkan cedera iskemik.<sup>11</sup>

#### 2.1.1.2 Inflamasi Kronik

Inflamasi kronik adalah inflamasi yang durasinya panjang (minggu sampai bulan sampai tahun) pada inflamasi aktif, jaringan yang cedera, dan proses penyembuhan dengan stimulasi.

Inflamasi kronik ini dikarakteristikan sebagai berikut

- a. Infiltrasi oleh sel mononuklear, termasuk diantaranya makrofag, limfosit, dan sel plasma
- b. Destruksi jaringan, sebagian besar diinduksi oleh produk dari sel-sel yang terinflamasi

- c. Perbaikan, keterlibatan proliferasi pembuluh baru (angiogenesis) dan fibrosis.<sup>3,36</sup>

Inflamasi akut dapat berkembang menjadi inflamasi kronik. Transisi ini terjadi ketika respon akut tidak dapat diselesaikan, bisa oleh karena persisten dari agen perusak atau oleh karena keterlibatan proses normal dari penyembuhan.

Sel-sel dan mediator-mediator inflamasi kronik

Penampilan utama pada inflamasi kronik adalah persistensi, dan hasil dari interaksi kompleks antara sel-sel yang dimasukkan ke dalam daerah inflamasi dan diaktifasikan pada daerah tersebut.

Reaksi inflamasi kronik tidak dapat lepas dari sel-sel dan respon biologi serta fungsi-fungsi mereka, antara lain

Makrofag. Makrofag adalah sel yang dominan terdapat pada inflamasi kronik, merupakan sel-sel pada jaringan yang berasal dari perubahan monosit setelah melakukan emigrasi dari aliran darah. Makrofag secara normal menyebar secara merata paling banyak di jaringan ikat, dan juga ditemukan pada organ seperti hati (dimana disebut sel Kupfer), limpa, dan nodus limfatikus (disebut sinus histiosit), sistem saraf pusat (sel mikroglial), dan paru-paru (makrofag alveolar). Semua ini disebut sebagai Sistem fagosit mononuklear, atau dahulu sering disebut Sistem reticulo-endothelial. Pada semua jaringan, makrofag bekerja sebagai penyaring partikel penyebab masalah, mikroba, dan sel tua, yang bekerja baik seperti sentinel untuk

memperingatkan komponen spesifik dari sistem imun adaptif (Limfosit T dan B) untuk menstimuli cedera.

Waktu paruh dari sirkulasi monosit sekitar 1 hari, dibawah pengaruh molekul adesi dan faktor kimia, mereka mulai bermigrasi ke daerah cedera selama 24 sampai 48 jam setelah onset dari inflamasi akut. Ketika monosit mencapai jaringan ekstrasvaskuler, mereka bertransformasi menjadi makrofag, yang memiliki waktu paruh yang lebih panjang dan memiliki kapasitas untuk memfagositosis lebih besar dibandingkan dengan monosit. Makrofag kemudian juga diaktifkan dan menjadi sel yang lebih besar, isi enzim lisosim yang lebih banyak, metabolismenya lebih aktif, dan memiliki kemampuan yang lebih besar untuk membunuh organisme yang ditelan.

Pada gambaran mikroskop cahaya, makrofag terlihat besar, datar, dan berwarna merah muda. Bentuk ini hampir sama pada epitel sel skuamus, dan sel-sel yang gambarannya sering disebut-sebut sebagai sel epiteloid. Sinyal aktifasinya berupa bakteri endotoksin dan beberapa produk mikrobial, sekresi sitokin oleh limfosit T sensitif, variasi mediator yang diproduksi selama inflamasi akut, dan protein ECM seperti fibronektin. Setelah aktivasi, makrofag mensekresikan variasi biologi akut yang lebar dan fibrosis yang dikarakteristikan sebagai inflamasi kronik. Hasil produknya antara lain

- a. Protease asam dan netral. Enzim lain seperti aktivator plasminogen, memperkuat generasi substansi protein inflamasi.
- b. ROS dan NO

- c. AA metabolit (eicosanoid)
- d. Sitokin seperti IL 1 dan TNF, sebagai variasi faktor pertumbuhan yang mempengaruhi proliferasi dari sel otot dan fibroblas dan produksi ECM<sup>3, 35, 38</sup>

Setelah stimulus tadi dieliminasi dan reaksi inflamasi mereda, makrofag mati atau berjalan ke sistem limfatik. Akan tetapi pada daerah inflamasi kronik, akumulasi makrofag persisten, dan makrofag dapat berproliferasi. Pengeluaran kemokin dari derivat limfosit dan sitokin lain adalah sebuah mekanisme penting yang membuat makrofag masuk dan tidak dapat bergerak di daerah inflamasi. IFN- $\gamma$  dapat juga menginduksi makrofag untuk menjadi besar, sel multinukleat disebut sel raksasa.<sup>3, 37</sup>

#### **Limfosit, Sel Plasma, Eosinofil, dan Sel Mast.**

Limfosit bergerak ke beberapa stimulus baik imun spesifik (seperti infeksi) maupun inflamasi non imun mediated (contohnya oleh karena infark atau trauma jaringan). Kedua limfosit T dan B bermigrasi ke dalam jaringan inflamasi menggunakan beberapa dari molekul beradesi sama dan kemokin yang memasukkan leukosit. Limfosit dan makrofag berinteraksi pada jalur bidirectional dan interaksinya berperan penting pada inflamasi kronik. Makrofag menampilkan antigen untuk sel-sel T, mempercepat molekul membran (disebut kostimulator) dan memproduksi sitokin (notably IL-12) yang menstimulasi respon sel T. Limfosit T yang sudah diaktifkan, pada gilirannya, menghasilkan sitokin, dan salah satu dari IFN- $\gamma$ , yang merupakan

aktivator kuat dari makrofag, mempromosikan presentasi antigen dan sitokin yang lebih banyak. Hasilnya adalah sebuah siklus reaksi seluler yang menyulut dan menopang terjadinya inflamasi kronik. Sel plasma berkembang dari limfosit B yang diaktifkan dan memproduksi antibodi untuk melawan antigen persisten pada daerah inflamasi atau melawan komponen jaringan yang berubah. Pada reaksi inflamasi kronik yang kuat, akumulasi limfosit, sel-sel presnting antigen, dan sel plasma menganggap tampilan morfologi dari organ limfoid, dan limfonodi yang sama, terdiri dari bentuk baik germinal tengah. Pola organogenesis dari limfoid kadang terlihat seperti sinovium pada pasien artritis rheumatoid lama.

Eosinofil ditemukan pada inflamasi pada daerah yang terinfeksi parasit, alergi. Pengrekrutannya dikendalikan oleh molekul adesi yang seperti digunakan di neutrofil, dan kemokin spesifik dari leukosit atau sel epitel. Granula eosinofil terdiri dari banyak protein dasar, diisi oleh protein kationik tinggi yaitu toksik sampai parasit tetapi juga sel epitel nekrosis.

Sel Mast adalah sel sentenil yang didistribusikan secara luas di jaringan ikat, dan berpartisipasi pada respon inflamasi akut dan kronik. Pada individu atopik (individu yang cenderung memiliki reaksi alergi), sel mast bersama dengan antibodi Ig E spesifik untuk antigen tertentu di lingkungan. Ketika antigen bertemu, sel mas yang beselubung Ig E dipicu oleh keluarnya histamin dan metabolisme AA yang memperoleh perubahan pembuluh darah dari inflamasi akut. Sel mast yang berlengankan Ig E merupakan pemeran

utama pada reaksi alergi, termasuk syok anafilaktik. Sel mast juga menguraikan sitokin seperti TNF, kemokin dan berperan pada peran menguntungkan dari beberapa infeksi.<sup>3,36,38</sup>

#### Efek sistemik dari inflamasi

Respon fase akut terdiri dari perubahan patologi dan klinik, antara lain

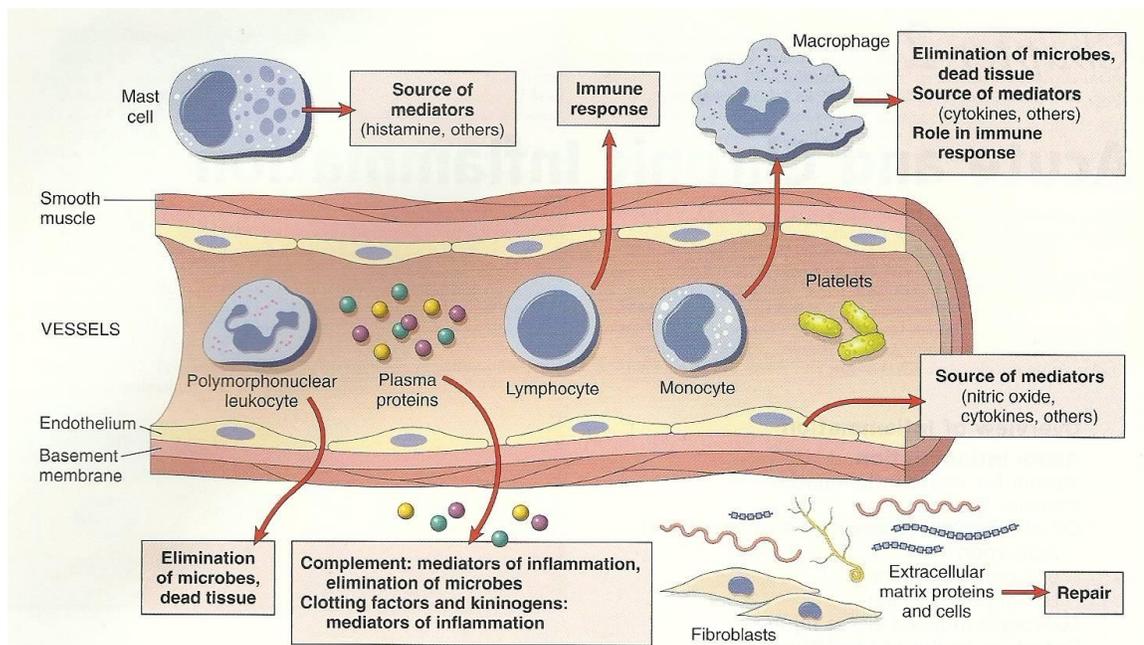
1. Demam. Peningkatan suhu tubuh biasanya sekitar 1° sampai 4° C, merupakan salah satu dari manifestasi respon akut, khususnya ketika inflamasi yang disebabkan oleh infeksi. Demam dihasilkan oleh respon substansi yang disebut pirogen yang bekerja sebagai stimulasi prostaglandin (PG) sintesis pada pembuluh darah dan sel perivaskuler dari hipotalamus. Produk bakteri seperti lipopolisakarida (LPS, disebut pirogen eksogen), menstimulasi leukosit untuk mengeluarkan sitokin seperti IL 1 dan TNF (disebut pirogen endogen) yang meningkatkan level dari siklooksigenase yang mengubah AA menjadi prostaglandin. Pada hipotalamus PG, terutama PGE<sub>2</sub>, menstimulasi produksi dari neurotransmitter, yang fungsinya mereset temperatur point pada level yang lebih tinggi. NSAID berfungsi untuk menurunkan demam dengan menghambat siklooksigenase dan kemudian mengeblok sintesis PG.
2. Peningkatan level plasma pada fase akut protein, dimana protein plasma, paling banyak disintesis di liver, dimana konsentrasinya

meningkat 100 kali lipat oleh karena respon terhadap stimulus inflamasi. Tiga protein yang paling banyak diketahui dalam protein ini adalah C-reactive protein (CRP), fibrinogen, dan serum amyloid A (SAA) protein. Sintesis dari ketiga molekul ini oleh hepatosit yang ditingkatkan oleh sitokin terutama IL-6. Banyak fase akut protein seperti CRP dan SAA untuk menutup dinding sel bakteri, dan beraksi seperti oposin dan komplemen tetap, sehingga dapat mengeliminasi mikroba. Fibrinogen mengikat eritrosit dan menyebabkan terbentuknya rouleaux yang merupakan sedimen lebih cepat pada unit gaya berat daripada eritrosit sendiri. Ini merupakan dasar pengukuran erythrocyte sedimentation rate (ESR) yang merupakan tes simpel untuk respon inflamasi sistemik, disebabkan oleh beberapa stimulus, termasuk LPS. Peningkatan level serum dari CRP digunakan sebagai petanda dari meningkatnya resiko infark miokard atau stroke pada pasien dengan penyakit pembuluh darah aterosklerosis. Ini dipercaya bahwa inflamasi terlibat dalam perkembangan aterosklerosis, dan peningkatan CRP pada pengukuran inflamasi.

3. Leukositosis adalah komponen utama reaksi inflamasi. Penghitungan leukosit biasanya meningkat menjadi 15.000 sampai 20.000 sel/ $\mu$ l, tetapi kadang-kadang meningkat tajam secara tidak biasa, sekitaar 40.000 sampai 100.000 sel/ $\mu$ l. Peningkatan ekstrim

ini disebut sebagai reaksi leukemoid karena mirip seperti penghitungan sel darah putih yang diperoleh pada leukimia. Leukositosis mulanya disebabkan karena percepatan keluarnya sel dari sumsum tulang post mitosis pada tempat cadangan (disebabkan oleh sitokin, termasuk TNF dan IL-1) dan terkait dengan meningkatnya jumlah pada neutrofil pada darah (shift to the left).

4. Manifestasi lain pada respon fase akut termasuk peningkatan denyut jantung dan tekanan darah, kurang berkeringat dari kutan sampai peredaran darah dalam, sehingga mengurangi penurunan suhu melalui kulit, dan rigor (berkeriput), panas dingin (persepsi menjadi dingin seperti mereset suhu tubuh), anoreksia, tidur, dan rasa tidak enak, mungkin disebabkan oleh aksi dari sitokin pada sel otak.
5. Pada infeksi bakteri yang berat (sepsis), hampir kebanyakan organisme dan LPS pada darah atau jaringan ekstravaskuler menstimulasi produksi sitokin dalam jumlah yang sangat besar, terutama TNF, maupun IL-2 dan IL-1.<sup>3,37</sup>



**Gambar 4.** Konsep inflamasi akut dan kronis.<sup>3</sup>

Sumber: Robbins

## 2.1.2 Hati

### 2.1.2.1 Anatomi Hati

Hati adalah organ glandular yang berukuran besar, dimaksudkan untuk mensekresi empedu, tetapi juga efektif untuk mengubah unsur-unsur tertentu di dalam darah pada perjalanan mereka melewati kelenjar. Ini terdapat pada regio hipokondria kanan dan memanjang melewati epigastrium ke dalam hipokondrium kiri. Hati merupakan kelenjar terbesar pada tubuh, beratnya sekitar 3 sampai 4 pon (dari 50 sampai 60 ons). Hati mementuk seperlima puluh berat badan dewasa total. Ukurannya, diameter transversal, 10 hingga 12 inchi, panjang antero posterior 6 sampai 7, ketebalannya 3 inchi pada bagian belakang dari lobus kiri yang merupakan bagian tertebal.<sup>1,12</sup>

Permukaan atasnya cembung, berbatasan langsung bagian atas dan depan, halus, tertutup oleh peritoneum. Berhubungan langsung dengan permukaan bawah dari diafragma, dan dibawahnya ke bagian kecil, dengan abdominal parietal. Permukaannya terbagi menjadi 2 lobus yang tidak sama, kanan dan kiri, oleh lipatan peritoneum, ligamen suspensorium atau luas. Permukaan bawahnya cekung, berlangsung permukaan bawah dan permukaan belakang dan berhubungan dengan perut dan duodenum, fleksura hepatic dari kolon, dan ginjal kanan, serta kapsul suprarenal. Permukaannya terbagi oleh fisura longitudinal menjadi lobus kanan dan kiri. Batas belakang dikelilingi dan luas, serta terhubung dengan diafragma oleh ligamentum koronarium, juga berhubungan dengan aorta, vena cava, dan crura dari diafragma. Batas anterior tipis dan tajam, berbatas, berlawanan dengan ligamen oleh takik yang dalam. Pada pria dewasa, batas ini berkorespondensi dengan tulang rusuk, tetapi pada wanita dan anak-anak, biasanya di bawah tulang rusuk. Bagian kanan, liver tebal dan melengkung, sementara yang kiri tipis dan gepeng.<sup>12</sup>

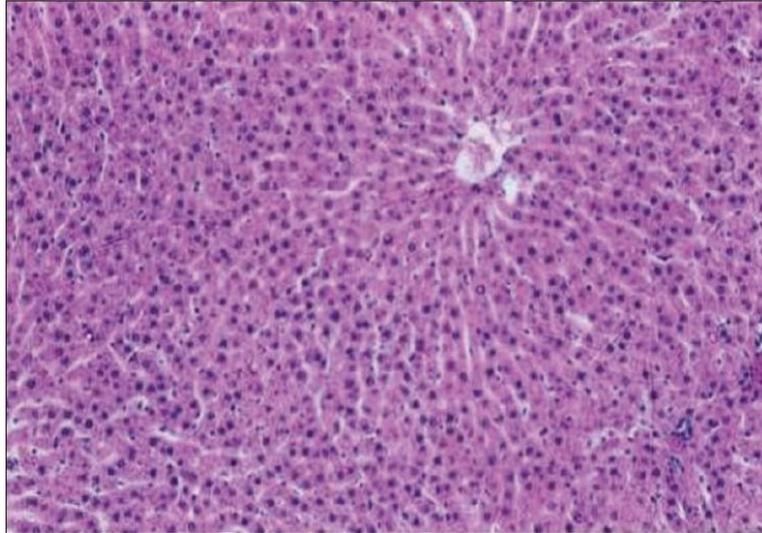
Hati mempunyai perdarahan dua kali lipat. Vena porta membawa darah vena dari usus dan limpa serta arteria hepatica, yang berasal dari traktus coeliacus, endarahi hati dengan darah arterial. Pembuluh darah ini memasuki hati melalui fissura (porta hepatis) yang teletak jauh di belakang pada permukaan inferior lobus dexter. Di dalam porta, vena porta dan arteria hepatica terbagi menjadi cabang ke lobus dexter dan sinister bersatu untuk membentuk duktus hepaticus communis. Plexus (saraf) hepaticus

mengandung serabut dari ganglia simpatis T7 sampai T 10, yang bersinapas dalam plexus coeliacus, nervi vagi dexter dan sinister serta phrenicus dexter. Ia menyertai arteria hepatica dan ductus bilifer ke dalam ramifikasi terhalusnya, bahkan ke trias hepatica dan parenkim hati.<sup>13</sup>

### **2.1.2.2 Histologi Hati**

Hepar terdiri dari 4 lobus dan dilapisi kapsula jaringan ikat tipi (kolagen dan elastis) yang disebut kapsula Glisson. Jaringan ikat ini mengelilingi unit struktural utama hepar yang tersusun sebagai lobulus hepar yang dipisahkan oleh jaringan pengikat dan pembuluh-pembuluh darah. Pembuluh darah terdapat pada pertemuan sudut-sudut poligonal/heksagonal yang berbentuk segitiga, disebut trigonum Kiernan.<sup>14</sup>

Lobulus hepar pada potongan melintang tersusun dari lempengan/deretan sel-sel parenkim hati yang tersusun radier dengan pusat pembuluh kecil di tengahnya yaitu vena sentralis, dan dipisahkan oleh celah yang disebut sinusoid hepar. Dinding sinusoid dilapisi oleh selapis sel endotel yang tidak kontinyu (berpori-pori). Sel Kupfer merupakan sel fagosit/makrofag yang menonjol untuk memfagosit eritrosit tua, memakan hemoglobin, dan mensekresi protein yang berkaitan dengan proses imunologik. Sel Stellata terdapat pada celah Disse untuk menyimpan vitamin A. Hepatosit/sel hepar merupakan sel berbentuk polihedral, permukaan 6 atau lebih, dengan batas sel jelas, inti bulat di tengah. Unit terkecil dari fungsional hati adalah asinus hati.<sup>14, 39</sup>



**Gambar 5.** Histologi lobulus hepar normal <sup>32</sup>

Sumber: Abd El-Mageed NM

### **2.1.2.3 Fungsi Hati dalam Metabolisme Lemak**

Pertama-tama lemak dipecah menjadi gliserol dan asam lemak yang kemudian dipecah oleh oksidasi beta menjadi radikal asteil berkarbon2 membentuk asetil-KoA. Asetil-KoA kemudian memasuki siklus asam sitrat dan dioksidasi untuk membebaskan sejumlah energi yang sangat besar terutama di sel hepar. Hepar tidak dapat menggunakan semua asetil-KoA sehingga diubah melalui kondensasi dua molekul menjadi asam asetoasetat, yaitu asam dengan kelarutan tinggi yang lewat dari sel hepar masuk ke cairan ekstraselular dan kemudian ditranspor ke seluruh tubuh untuk diabsorpsi oleh jaringan lain. Jaringan mengubah lagi asam asetoasetat menjadi asetil-KoA dan kemudian mengoksidasinya dengan cara biasa. <sup>15</sup>

## 2.2 Asam Lemak Trans

### 2.2.1 Pengertian dan Karakteristik

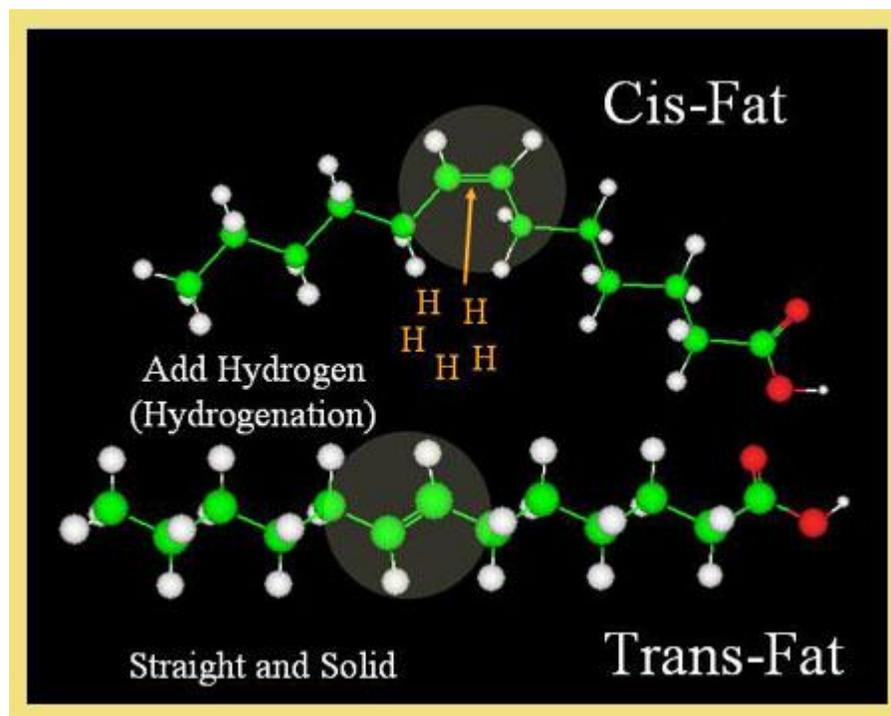
Asam lemak trans, merupakan golongan asam lemak tak jenuh dengan trans-isomer yang mengacu pada konfigurasi ikatan rangkap karbon yang berasal dari minyak nabati yang mengalami proses pemadatan melalui teknik hidrogenasi parsial. Asam lemak tidak jenuh merupakan asam lemak yang mengandung satu ikatan rangkap atau lebih. Asam lemak tak jenuh dikelompokkan dalam tiga jenis; yaitu asam lemak tak jenuh tunggal (*monounsaturated fatty acids*) dengan satu ikatan rangkap, asam lemak tak jenuh jamak (*polyunsaturated fatty acids*) dengan ikatan rangkap lebih dari satu, dan asam lemak trans (*trans fatty acids*). Sebagai contoh adalah asam oleat mengandung satu ikatan rangkap, asam linoleat mempunyai dua ikatan rangkap, sedangkan asam linolenat mempunyai tiga ikatan rangkap, asam elaidat adalah asam lemak trans, yang merupakan isomer non alami dari asam oleat<sup>16,17</sup>

Ikatan rangkap pada asam lemak tak jenuh, memungkinkan terjadinya isomer geometrik yang bergantung pada orientasi atom atau gugus disekeliling sumbu ikatan rangkap, jika rantai asil berada pada sisi yang sama, senyawa tersebut adalah tipe cis. Bentuk atau konfigurasi cis memiliki dua bagian rantai karbon yang cenderung berhadapan satu sama lain, sedangkan bentuk trans memiliki dua bagian dari rantai karbon yang hampir linier. Asam- lemak tak jenuh rantai panjang yang terdapat di alam hampir semuanya memiliki konfigurasi cis, di mana molekulnya tertekuk 120 derajat pada ikatan rangkapnya.

Ikatan rangkap pada asam lemak tak jenuh akan mudah mengalami perubahan fisik dan kimia selama proses pengolahan. Pada temperatur rendah, rantai karbon pada asam lemak tak jenuh membentuk suatu pola zig- zag bila diekstensikan. Pada temperatur yang lebih tinggi, sebagian ikatan mengadakan rotasi sehingga terjadi pemendekan rantai. Sifat- sifat inilah yang menyebabkan asam lemak trans memiliki konfigurasi dan sifat yang hampir menyerupai asam lemak jenuh.<sup>16</sup>

Peningkatan jumlah ikatan rangkap cis dalam asam lemak menghasilkan sejumlah konfigurasi molekul khusus, misalnya asam arakhidonat, dengan 4 ikatan rangkap cis, bisa mempunyai bentuk terpilin atau bentuk U. Bentuk ini mempunyai makna penting pada bungkus (*packing*) molekul dalam membran atau pada posisi yang ditempati oleh asam lemak di dalam molekul yang lebih kompleks seperti fosfolipid. Adanya ikatan rangkap trans akan mengubah hubungan spasial ini dan menyebabkan asam lemak tak jenuh tersebut mempunyai sifat khas. Salah satu sifat yang penting adalah bahwa ikatan rangkap tersebut relatif rentan terhadap perubahan-perubahan kimia, antara lain oksidasi, polimerisasi dan reaksi- reaksi lainnya, oleh sebab itu, asam lemak tak jenuh akan lebih mudah mengalami perubahan fisik dan kimia selama proses pengolahan dibanding asam lemak jenuh. Ikatan ganda pada asam lemak tak jenuh mudah bereaksi dengan oksigen ( mudah teroksidasi ), sehingga mudah menjadi tengik (*rancid*). Proses ini dikenal sebagai kerusakan bahan yang mengandung lemak yang penyebabnya adalah reaksi oksidasi terhadap asam lemak tak jenuh. Perusahaan yang menggunakan lemak tersebut tidak mau mengalami kerugian, sehingga dibuat suatu usaha yang membuat lemak tersebut

menjadi tahan lama dengan mereaksikannya dengan hidrogen agar asam lemak itu tidak jenuh lagi, yang disebut dengan reaksi hidrogenasi.<sup>16,17</sup> Proses hidrogenasi yang terjadi selain menghasilkan produk yang kaya asam lemak tak jenuh tunggal yang stabil, jumlah asam lemak jenuh yang lebih banyak, juga menghasilkan asam lemak trans.<sup>18,19</sup>



**Gambar 6.** Konfigurasi molekul asam lemak trans dan cis.<sup>31</sup>

Sumber: Molkentin J

### 2.2.2 Sumber Asam Lemak Trans

Asam lemak trans bukan produk alami, karena asam lemak trans dijumpai dalam jaringan-jaringan individu yang mengkonsumsi makanan normal. Sedikit kontribusi tambahan berasal dari konsumsi lemak ruminansia yang mengandung

asam lemak trans; asam lemak ini timbul sebagai hasil kerja mikroorganisme yang ada didalam usus hewan pemamah biak.<sup>20</sup> Berbagai macam asam lemak trans terdapat di dalam makanan, dan yang paling banyak dijumpai adalah isomer 18:1.<sup>21</sup>

Asam lemak trans dijumpai di kehidupan sehari-hari dalam produk-produk pangan lemak nabati yang dihidrogenasi seperti margarin, shortening, biskuit atau kue-kue, HVO (Hydrogenated vegetable oil). Proses hidrogenasi selain menghasilkan jumlah lemak jenuh yang lebih banyak, juga akan mengubah bentuk cis menjadi trans.<sup>22</sup>

Minyak sawit merupakan minyak nabati yang diproduksi terbanyak nomor 2 (dua) di dunia, meskipun banyak mengandung asam palmitat (asam lemak jenuh) namun tidak menyebabkan peningkatan serum kolesterol. Asa oleat yang tinggi pada minyak sawit (sekitar 40%). Proses penyaringan sebanyak 2 kali (pengambilan lemak jenuh) menyebabkan kandungan lemak tak jenuh menjadi lebih tinggi. Minyak goreng nabati mengandung 80% asam lemak tak jenuh (asam oleat, linoleat) dan 20% asam lemak jenuh.

Ciri minyak yang baik adalah berwarna kuning pucat, jernih, rasa dan aroma yang enak serta memiliki titik asap tinggi (agar tidak terbentuk asap saat menggoreng) yaitu tidak boleh kurang dari 215°C.<sup>24</sup>

Asam lemak trans juga akan terbentuk setelah proses menggoreng (deep frying) pengulangan kedua, dan kadarnya dapat meningkat sejalan dengan pengulangan penggunaan minyak, pembentukan asam lemak trans dalam makanan diperoleh pada saat pemanasan selama pengolahan minyak (refinery).<sup>22</sup>

Deep frying adalah proses menggoreng dengan cara merendam bahan makanan ke dalam minyak goreng pada suhu 163-196°C, teragi menjadi 2 bagian yaitu bagian input antara lain minyak, bahan makanan dan panas dan bagian output adalah produk hasil gorengan, uap panas, minyak, dan remahan bahan makanan yang dapat disaring.<sup>23</sup>

Margarin adalah produk makanan yang mengandung minimal 80% lemak, dibuat melalui proses hidrogenasi dari minyak nabati. Produk hidrogenasi seperti frying fat dan margarin menjadi komponen penting dalam diet sehari-hari masyarakat negara-negara maju. Sedangkan pada negara-negara berkembang, biasanya jenis margarin ini digunakan sebagai bahan pengoles roti tawar, menumis, pembuatan cake, dan kue-kue.<sup>24, 25</sup>

Di Indonesia, margarin juga berpotensi sebagai sumber asam lemak trans dalam dietnya. Kandungan asam lemak trans dari asam lemak total untuk margarin di Australia sebesar 3,44-4,75 %, di New Zealand sebesar 7,6-9,6%, Swedia sebesar 2-50%. Data kandungan asam lemak trans pada margarin di Indonesia yaitu antara 0-8,44% dari asam lemak total, tertinggi pada margarin impor.<sup>18</sup> Kadar asam lemak trans terendah pada margarin dimana proses pembuatannya menggunakan fase stearin.<sup>24</sup>

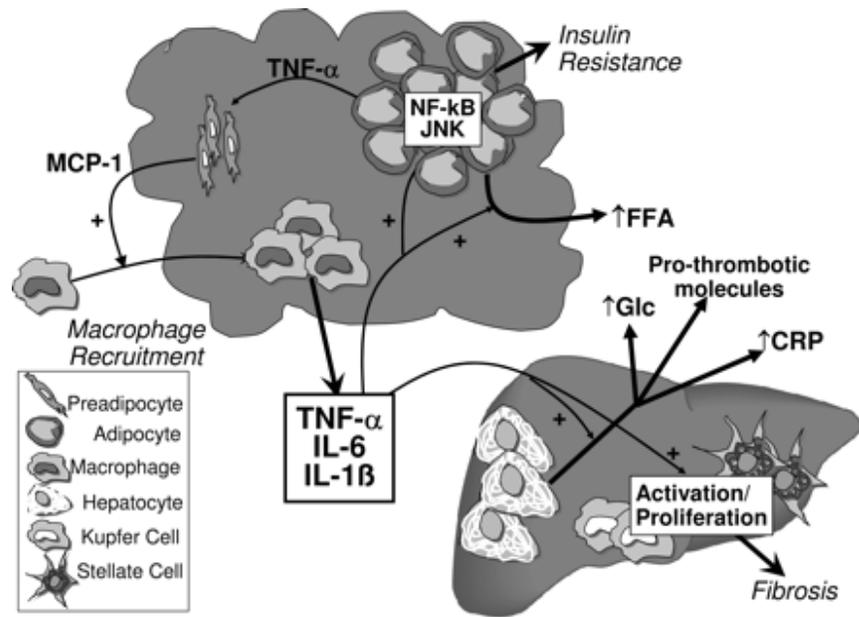
### **2.3 Efek Asam Lemak Trans Terhadap Inflamasi Hati**

Jalur inflamasi akibat efek asam lemak trans diperankan oleh monosit, makrofag, sel endotel dan adiposit, dimana asam lemak trans secara langsung dapat

merangsang sinyal inflamasi dengan berkaitan dengan *Toll Like Receptor* (TLR4) dan mengaktifkan faktor transkripsi NF- $\kappa$ B dan menghasilkan sitokin peradangan akut seperti IL 1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, C-Reaktif protein dan kemoatraktan.<sup>26</sup>

Asam lemak trans dapat memicu proses peradangan (inflamasi). Asam lemak trans yang masuk ke dalam membran sel endotel yang memiliki banyak jalur sel-spesifik yang berkaitan dengan aktivasi TNF.<sup>28</sup> Asam lemak trans juga dapat memodulasi TNF biologi melalui fosfolipid membran dan jalur sinyal makrofag, dengan cara yang hampir sama dengan mekanisme asam lemak tak jenuh tunggal.<sup>29</sup> Dengan demikian, ada mekanisme biologis yang logis untuk hubungan antara asupan asam lemak trans dan aktivasi dari sistem TNF. Selain itu, IL-6 dan konsentrasi CRP lebih tinggi pada wanita dengan BMI yang lebih tinggi. IL-6 dan CRP terikat dengan adipositas dan sindrom metabolik, sehingga ada kemungkinan terikat dengan produksi dan pelepasan IL-6 oleh jaringan adiposa.<sup>30</sup>

Sitokin di hati akan menstimulus hepatosit untuk memproduksi molekul protrombotic seperti fibrinogen, molekul inflamasi seperti C-reaktif protein (CRP), peningkatan produksi dan sekresi glukosa ke dalam aliran darah, dan aktivasi dan proliferasi stella dan sel Kupffer yang akan menyebabkan fibrosis.<sup>27</sup>



**Gambar 7.** Proses sitokin proinflamasi menimbulkan inflamasi hati. <sup>27</sup>

Sumber: Zivkovic