

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hepar adalah organ terbesar yang ada ditubuh manusia, dengan berat 1200-1800 gram atau 25% berat badan orang dewasa. Hepar menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen dan merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang kompleks (Amirudin, R, 2009). Salah satu fungsi hepar adalah untuk melindungi tubuh terhadap zat toksik dengan melakukan detoksifikasi. Sebagian besar zat kimia dan obat-obatan masuk melalui saluran cerna akan melewati hepar sebagai organ metabolisme sentral (Martini, 2004).

Fibrosis hepar adalah akumulasi dari protein *extracellular matrix* (ECM) yang diakibatkan oleh kerusakan hepar yang kronis. Penyebab utama dari fibrosis hepar adalah infeksi virus kronis, ketergantungan alkohol, *nonalcoholic steatohepatitis*(NASH). Akumulasi dari protein *extracellular matrix* (ECM) menyebabkan terbentuknya jaringan fibrosis yang mengakibatkan terjadinya perubahan dari struktur hepar. Bila fibrosis berjalan secara progresif dapat menyebabkan sirosis hati (Bataller, 2005). Fibrosis hepar menyebabkan sekitar satu setengah juta kematian per tahun di seluruh dunia (WHO, 2008).

Salah satu zat toksik yang dapat menghasilkan keadaan fibrosis hepar adalah karbon tetraklorida (CCL<sub>4</sub>). Karbon tetraklorida (CCL<sub>4</sub>) merupakan zat toksik yang dapat menghasilkan kondisi hepatotoksisitas dan sering digunakan dalam penelitian. Radikal bebas yang terdapat pada CCL<sub>4</sub> dapat menyebabkan kerusakan hati. Aktivitas metabolisme dari sitokrom p450 dihati dapat mengubah

CCL<sub>4</sub> menjadi metabolit yang lebih toksik, sehingga dapat menyebabkan kerusakan hati pada hewan coba atau manusia (Lestari D, 2008).

Beberapa fokus terapi fibrosis hepar telah diusulkan pada rantai patogenesisnya, mulai dari inhibisi sintesis kolagen, modulasi *Stellate Cell*, hingga blok deposisi kolagen. Akan tetapi, terapi tersebut masih memiliki efek samping berat dan beberapa terapi kurang efektif dalam menunjukkan khasiatnya (Civen, 2013). Jika fibrosis hepar sudah mencapai sirosis hepar tahap akhir, transplantasi hepar merupakan terapi pilihan yang ada saat ini. Akan tetapi, transplantasi hepar memiliki pendonor yang terbatas, kemungkinan mortalitas dan morbiditas post-operasi yang tinggi, kemungkinan penolakan oleh sistem imun tubuh, biaya operasi yang mahal, serta efek samping jangka panjang (Fausto, 2006). Oleh karena itu, berbagai penelitian terus dilakukan untuk menemukan pengobatan baru yang efektif dan berkhasiat untuk memulihkan sel-sel hati terhadap zat toksik yang dapat merusak.

Salah satu terapi yang sedang menjadi perhatian bagi para peneliti adalah penggunaan *Hematopoietic Stem Cells* (HSC) karena kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel dan berkembang hingga menjadi sel matang. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa mobilisasi HSC akibat induksi dari *granulocyte colony-simulating factor* (G-CSF) berkontribusi dalam regenerasi hepar pada hewan coba model kerusakan hepar akut maupun kronis. Penelitian yang dilakukan juga oleh Tsolaki (2014) secara *in vivo* membuktikan bahwa G-CSF berpotensi paling besar sebagai agen anti fibrosis karena berperan dalam mobilisasi HSC (Tsolaki *et al.*, 2014).

*Saccharomyces cerevisiae* merupakan mikroorganisme yang sangat dikenal masyarakat luas sebagai ragi pada roti (*baker's yeast*). Ragi

*Saccharomyces cerevisiae* roti ini digunakan dalam pembuatan makanan dan minuman karena bersifat nonpatogenik dan nontoksik. Ragi *Saccharomyces cerevisiae* mengandung suatu struktur yang disebut dengan *beta1,3D-glucan* (*beta glucan*). *Beta glucan* ini banyak terkandung pada ragi, jamur, gandum, namun kandungan terbanyak ada pada ragi *Saccharomyces cerevisiae* dengan jumlah kandungan murni sebanyak 60% (Mason, 2004). *Beta glucan* yang terdapat didalam *Saccharomyces cerevisiae* memiliki potensi yang kuat didalam memperbaiki jaringan hepar yang mengalami kerusakan. *Beta glucan* memiliki peranan didalam meningkatkan mobilisasi HSC dari *bone marrow* ke organ target sehingga dapat memperbaiki organ yang mengalami kerusakan (Franzke, 2006).

Berdasarkan asumsi bahwa terapi fibrosis hepar menggunakan *beta glucan* dapat memberikan efek terapi yang lebih baik didalam penurunan jumlah sel CD34<sup>+</sup> didalam darah yang efektif dan efisien. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh *beta glucan* terhadap sel CD34<sup>+</sup> didalam darah pada keadaan fibrosis hepar.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian terapi ekstrak *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* dapat menurunkan ekspresi CD34<sup>+</sup> didalam darah pada mencit model fibrosis hepar?

## 1.3 Tujuan Penulisan

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan diatas maka tujuan dari penelitian ini adalah :

### 1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan potensi pemberian terapi ekstrak *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* dalam menurunkan ekspresi CD34<sup>+</sup> didalam darah pada mencit model fibrosis hepar.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Menentukan pemberian dosis yang paling efektif pada terapi ekstrak *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* dalam menurunkan ekspresi CD34<sup>+</sup> didalam darah pada mencit model fibrosis hepar.

## 1.4 Manfaat Penulisan

Manfaat yang dapat diambil dari penulisan tugas akhir ini adalah sebagai berikut :

### 1.4.1 Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah ilmu pengetahuan sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya tentang pengembangan terapi fibrosis hepar menggunakan *beta glucan* dari *Sacharomyces cerevisiae*.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai pertimbangan perusahaan industri obat untuk menciptakan suatu alternatif baru dalam pengembangan terapi fibrosis hepar menggunakan *beta glucan* dari *Sacharomyces cerevisiae*.