

**PENGARUH PEMBERIAN KURKUMIN TERHADAP KADAR *MATRIX*
METALLOPROTEINASE-2 (MMP-2) SERUM PADA TIKUS MODEL FIBROSIS
HATI AKIBAT INDUKSI KARBON TETRAKLORIDA (CCL_4)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

Ayu Novita Kartikaningtyas

NIM: 135070101111020

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2017

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Pengaruh Pemberian Kurkumin terhadap Kadar Matrix *Metalloproteinase-2* (MMP-2) Serum pada Tikus Model Fibrosis Hati Akibat Induksi Karbon Tetraklorida (CCl₄)” dengan baik.

Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh fakta bahwa salah satu penyakit hati yaitu fibrosis hati masih menjadi penyebab kematian tertinggi didunia, pemeriksaan biopsi hati merupakan tindakan yang invasif. Oleh karena itu, diperlukan terapi efektif untuk mencegah progresivitas penyakit fibrosis hati. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian Kurkumin mampu menurunkan kadar *Matrix Metalloproteinase-2* (MMP-2) serum pada tikus model fibrosis hati akibat induksi karbon tetraklorida (CCl₄).

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. dr.Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K), selaku Ketua Program Studi Kedokteran Universitas Brawijaya
3. dr. Supriono, Sp.PD-KGEH, selaku dosen pembimbing pertama yang senantiasa membantu, membimbing, dan mendidik penulis dalam melakukan penelitian, penulisan Tugas Akhir dan analisa data sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.

4. dr. Titik Cinthia Dewi, M.Biomed, selaku dosen pembimbing kedua yang telah dengan sabar selalu memberikan masukan dan bimbingan dalam penelitian dan penulisan Tugas Akhir ini.
5. dr. Dicky Faizal Irnandi, Sp. And, selaku penguji 1 yang telah memberikan saran dan masukan-masukan pada Tugas Akhir ini.
6. Dr. dra. Sri Winarsih, Apt, Msi, selaku Ketua Tim Tugas Akhir Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
7. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
8. Operator Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Fisiologi FKUB yang telah menyempatkan waktunya untuk membantu pengukuran kadar MMP-2 serum dan menyelesaikan penelitian ini.
9. Yang tercinta Ayahanda Eko Soeprapto, Ibunda Sulasih, dan Kakak Fajar Martha Dharmastuti serta Dhimas Widya Taruna Wijaya dan Keluarga Besar atas segala dukungan, pengertian dan kasih sayangnya.
10. Teman-temanku, Ika Dewi Soraya, Uci Putri Maulida, dan Sari Kushardianti, Inas Khoirun Nisa yang selalu memberikan kritik, saran dan dukungan semangat.
11. Teman-temanku satu penelitian Ahmad Ikbal Purnawarman, Eka Pratiwi, Ifa Febriana, Indra Susanto Lazuardi Fadhullah, Marselina Loisa Holly Ayamiseba, Muhammad Abduh, Muhammad Rizky Putra Adi, Noerdian Syah, Vivi Herdina Fatmasari, Wahyu Yoga Septian yang terus menyemangati dan membantu selama satu tahun terakhir dalam menjalani penelitian dan penulisan tugas akhir.

12. Dokter-dokter PPDS satu penelitian dr. Asri, dr. Kris, dr. Rere, dr. Vina yang telah membimbing dan membantu dalam menjalani penelitian ini.

13. Teman-temanku, Pendidikan Dokter 2013 (SPARTA) dan terkhususkan kepada teman-teman Pendidikan Dokter Kelas A yang selalu memberikan kritik, saran dan dukungan semangat. Semoga kebersamaan kita tetap terjaga hingga kita menjadi sejawat dokter nantinya.

14. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis menerima dengan senang hati segala kritik dan saran yang membangun.

Akhir kata, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 15 Januari 2017

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademik	5

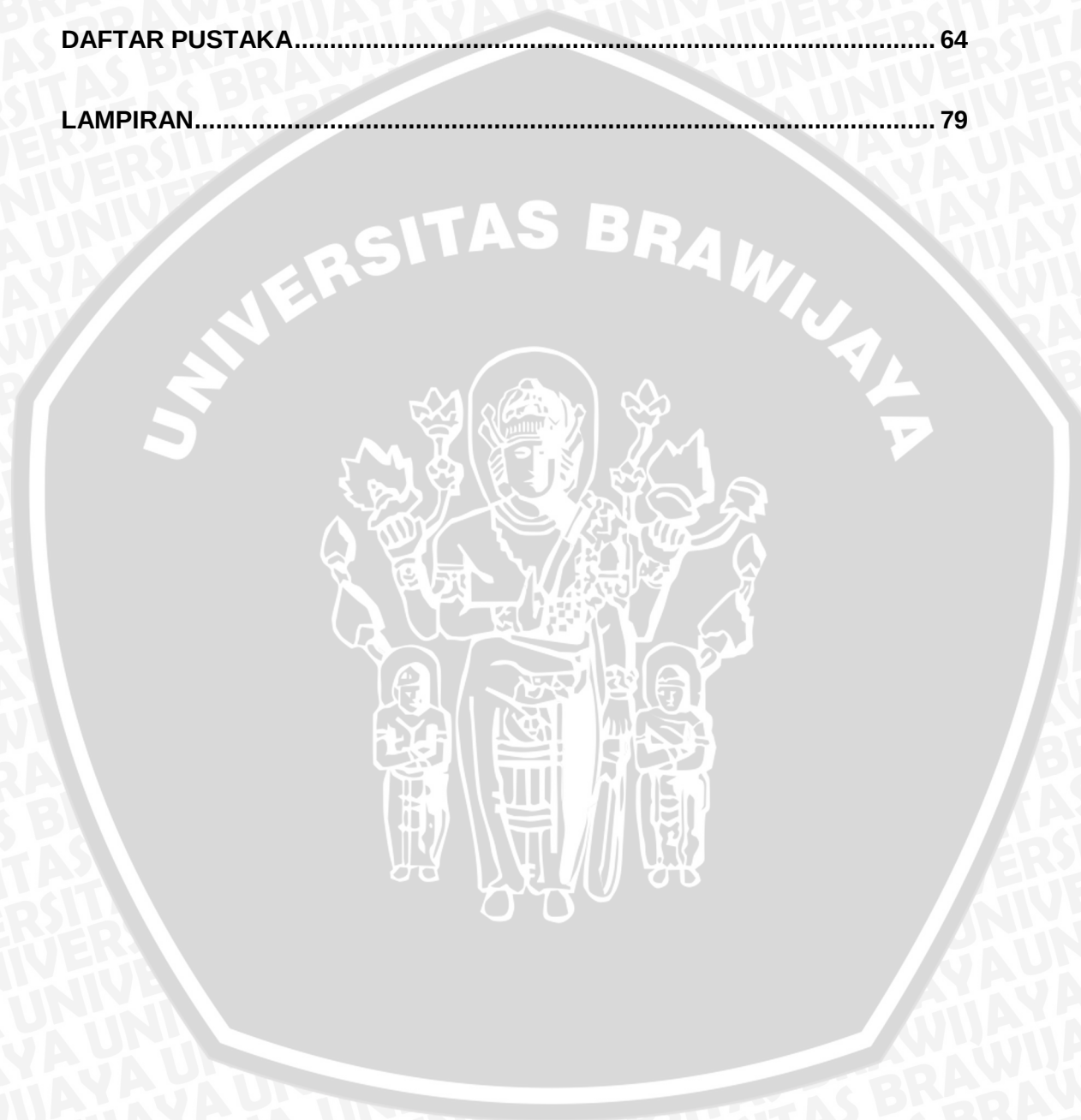
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Fibrosis Hati.....	7
2.1.1 Pengertian Fibrosis Hati.....	7
2.1.2 Etiologi Fibrosis Hati	8
2.1.3 Patogenesis Fibrosis Hati.....	9
2.1.4 Aktivasi <i>Hepatic stellate Cells</i> (HSC).....	10
2.1.4.1 Fase Inisiasi.....	10
2.1.4.2 Fase Pengkekalan (<i>Perpetuation Phase</i>).....	11
2.1.4.3 Fase Resolusi	12
2.1.5 Penentuan Derajat Fibrosis Hati.....	12
2.2 <i>Matrix Metalloproteinase</i> (MMP)	14
2.2.1 Tinjauan Umum <i>Matrix Metalloproteinase</i> (MMP).....	14
2.2.2 Tinjauan Umum <i>Matrix Metalloproteinase-2</i> (MMP-2)	15
2.2.3 Hubungan MMP-2 dan Fibrosis Hati	16
2.2.4 Sekresi MMP-2	17
2.2.5 MMP-2 Serum.....	17
2.3 <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase</i> (TIMP).....	18

2.4 Karbon Tetraklorida (CCl ₄)	19
2.4.1 Definisi	19
2.4.2 Hepatotoksisitas	19
2.5 Kurkumin	20
2.5.1 Definisi	20
2.5.2 Kurkumin sebagai Hepatoprotektor	20
2.5.3 Pengaruh Kurkumin terhadap Kadar MMP-2 Serum	22
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	24
3.1 Kerangka Konsep	24
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep	25
3.3 Hipotesis Penelitian	26
BAB 4 METODE PENELITIAN	27
4.1 Desain Penelitian	27
4.2 Objek dan Sampel Penelitian	27
4.2.1 Objek Penelitian	27
4.2.2 Sampel Penelitian dan Kelompok Perlakuan	27
4.2.2.1 Besaran Sampel	27
4.2.2.2 Kriteria Inklusi	28

4.2.2.3 Kriteria Drop Out.....	28
4.2.2.3 Kelompok Perlakuan.....	28
4.3 Variabel Penelitian.....	30
4.3.1 Variabel Bebas.....	30
4.3.2 Variabel Tergantung.....	30
4.4 Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
4.5 Alat dan Bahan Peneitian.....	30
4.5.1 Alat.....	30
4.5.2 Bahan.....	31
4.6 Definisi Operasional.....	32
4.7 Prosedur Penelitian.....	32
4.7.1 Prosedur Perlakuan terhadap Tikus.....	32
4.7.1.1 Persiapan Sebelum Pemeliharaan Tikus.....	32
4.7.1.2 Pemeliharaan Tikus.....	33
4.7.1.3 Perlakuan Fisik.....	33
4.7.1.4 Perlakuan Perilaku.....	35
4.7.1.5 Bahaya Potensial.....	36
4.7.2 Pembuatan dan Pemberian Larutan CCl_4	37

4.7.3 Pembuatan Larutan Kurkumin.....	37
4.7.4 Pembedahan dan Pengambilan Darah.....	37
4.7.5 Pengukuran Kadar MMP-2 Serum	38
4.8 Alur Penelitian.....	38
4.9 Analisis Data.....	39
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	41
5.1 Hasil Penelitian	41
5.2 Analisis Data	48
5.2.1 Uji Normalitas.....	49
5.2.2 Uji Homogenitas Varian	49
5.2.3 Uji Hipotesis Komparatif	49
5.2.4 Uji <i>One-Way ANOVA</i>	50
5.2.5 Uji <i>Post Hoc Tukey</i>	51
BAB 6 PEMBAHASAN	55
6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	55
6.2 Implikasi pada Bidang Kedokteran.....	61
6.3 Keterbatasan Penelitian	61
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	63

7.1 Kesimpulan.....	63
7.2 Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA.....	64
LAMPIRAN.....	79



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Faktor Genetik dan Non Genetik Progresi Fibrosis	8
Tabel 4.1 Kelompok Perlakuan.....	29
Tabel 5.1 Kadar MMP-2 Serum pada Semua Kelompok Perlakuan.....	42
Tabel 5.2 Hasil Uji T Tidak Berpasangan.....	50
Tabel 5.3 Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey</i> Antara Kontrol Negatif, Kontrol Positif, dan Kelompok Perlakuan	51
Tabel 5.4 Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey</i> Antara Kontrol Negatif, Kontrol Positif, dan Kelompok Kontrol.....	52
Tabel 5.5 Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey</i> Antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	53



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perubahan Struktur Hati.....	7
Gambar 3.1 Kerangka Teori	24
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	39
Gambar 5.1 Grafik Rerata Kadar MMP-2 Serum Kelompok K-Negatif dan K-Positif	44
Gambar 5.2 Grafik Rerata Kadar MMP-2 Serum Kelompok K-Positif dn Kelompok Perlakuan	45
Gambar 5.3 Grafik Rerata Kadar MMP-2 Serum Antara Kontrol Positif, Kelompok Kontrol dan Kontrol Negatif.....	46
Gambar 5.4 Grafik Rerata Kadar MMP-2 Serum pada Kelompok K-Positif, Kelompok Perlakuan, Kelompok Kontrol dan Kontrol Negatif	47
Gambar 5.5 Grafik Selisih Kadar MMP-2 Serum pada Kelompok Kontrol dengan Kelompok Perlakuan	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Pernyataan Keaslian Tulisan	79
Lampiran 2. Surat Kelayaan Etik.....	80
Lampiran 3 Dokumentasi Penelitian.....	81
Lampiran 4. Tabel Analisis Data	90
Lampiran 5.Tabel Berat Badan Tikus, Kadar MMP-2 Serum dan Derajat Fibrosis	91



DAFTAR SINGKATAN

CCl ₃	: <i>Carbon Trichloromethyl</i>
CCl ₄	: <i>Carbon Tetraclorida</i>
CMC	: <i>Carboxy Methyl Cellulose</i>
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
GST	: <i>Gluthation S-transferase</i>
HCV	: <i>Hepatitis C Virus</i>
HSC	: <i>Hepatic Stellate Cell</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MAP	: <i>Mitogen-activated Protein</i>
MES	: <i>Matriks Ekstraseluler</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
mRNA	: <i>messenger Ribonucleic Acid</i>
MT1-MMP	: <i>Membrane Tipe 1-Matriks Metalloproteinase</i>
NASH	: <i>Non Alcoholic Steato Hepatitis</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor κB</i>

NO : Nitric Oxide

Nrf2 : Nuklir Erythroid Factor 2

p53 : Protein 53

PGC-1 α : PPAR γ Coactivator-1 α

PPAR γ : Peroxisom Proliferator-Activated Receptor γ

ROS : Reactive Oxygen Species

SOD : Super Oxide Dismutase

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

TE : Transient Elastography

TGF- β : Tumor Growht Factor - β

Th2 : T helper 2

TIMP : Tissue Inhibitor Metalloproteinase

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α