

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

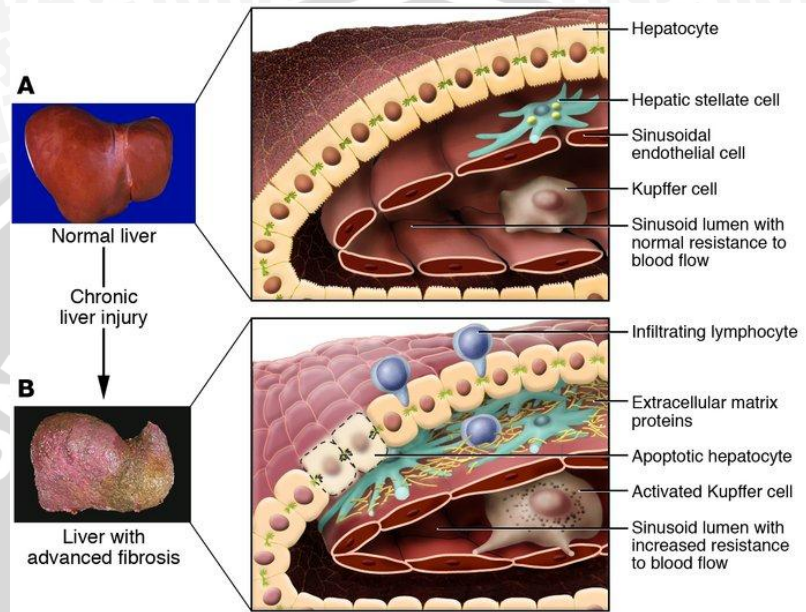
2.1 Fibrosis Hati

2.1.1 Pengertian Fibrosis Hati

Fibrosis hati adalah proses akumulasi protein matriks ekstraseluler termasuk kolagen yang berlebihan sebagai respon terhadap injuri kronis pada hati, yang hampir seluruhnya merupakan penyakit hati kronis (Moreira, 2007). Proses utama yang terjadi pada fibrosis hati adalah aktivasi sel stellata hati, walaupun sel dan proses lain dapat memberikan kontribusi yang signifikan pula. Penyebab aktivasi sel stellata hati antara lain injuri hepatosit, makrofag hepatic, sel endotelial, dan limfosit (Wake, 1980). Sel stellata hati atau *hepatic stellate cell* (HSC) yang aktif berubah menjadi *myofibroblast-like cell* yang berkontraksi, berproliferasi, dan bersifat fibrogenik. Proses ini disertai dengan pembentukan berlebihan dari kolagen dan matriks ekstraseluler, sehingga terbentuk jaringan sikatrik pada parenkim hati (Ismail, 2011).

Kondisi kematian hepatosit menyebabkan pelepasan konten seluler, seperti DNA dan *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs), serta *Reactive Oxygen Species* yang mengaktivasi makrofag (sel Kupffer) melepaskan faktor proinflamasi (TNF α , IL-1 β , dan IL-6) dan faktor profibrogenik, terutama TGF β (Seki *et al.*, 2007). Stress oksidatif yang dihasilkan dari aktivitas radikal bebas yang disertai dengan penurunan efisiensi kerja antioksidan tidak hanya sebuah konsekuensi dari injuri jaringan kronis, tetapi berkontribusi pula pada *remodelling*

jaringan yang berlebihan dan fibrogenesis, terutama pada hepatitis alkoholik dan nonalkoholik steatohepatitis (De Alwis dan Day, 2008).



Gambar 2.1 Skema perubahan jaringan hati yang mengalami fibrosis. (Battler dan Brenner, 2005)

2.1.2 Etiologi Fibrosis Hati

Gambar fibrosis hati selalu didapatkan pada hampir seluruh penyakit kronis pada hati, dengan karakteristik parenkim hati yang rusak dan terdapat inflamasi (Mormone *et al.*, 2011). Fibrosis terjadi akibat respon terhadap paparan yang lama pada hati dari beberapa faktor, yakni faktor patogen dan zat yang toksik pada hati seperti kolestasis, konsumsi alkohol dalam jangka waktu yang lama, proses imunologis yang berlebihan pada hati, kelebihan mikromolekul besi atau tembaga, serta terdapat penyakit *non-alcoholic fatty liver* (NAFLD) yang mendasari (Baranova *et al.*, 2011). Berikut ini adalah beberapa penyebab utama terjadinya fibrosis hati dan penjelasannya.

1. Alkohol

Konsumsi alkohol adalah pencetus penyakit hati terbanyak di dunia. Konsumsi alkohol dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan terjadinya *fatty liver*, *alcoholic hepatitis*, fibrosis, sirosis, hingga karsinoma hepatoseluler (Bhala *et al.*, 2011). Hasil katabolisme ethanol, yaitu asetaldehid dan *Reactive Oxygen Species (ROS)*, merupakan faktor fibrosis. Asetaldehid dapat meningkatkan sekresi *transforming growth factor $\beta 1$* (TGF- $\beta 1$) serta menginduksi ekspresi reseptor *transforming growth factor $\beta 2$* (TGF- $\beta 2$) pada sel stellata hati (HSC), sehingga produksi kolagen pada hati dapat terjadi. Paparan ROS terhadap hepatosit membuat sel stellata hati (HSC) sensitif terhadap faktor-faktor proinflamasi dan dapat memicu produksi mediator inflamasi yang berperan dalam perubahan menuju fibrosis hati. (Baranova *et al.*, 2011).

2. Infeksi Virus Hepatitis Kronis

Infeksi virus yang bersifat kronis berperan dalam memicu terjadinya fibrosis hati, seperti virus hepatitis B dan virus hepatitis C, yang pada umumnya berawal dari bagian portal hati. Perjalanan penyakit dari fibrosis hati pada infeksi virus kronis ini merupakan proses yang melibatkan banyak faktor, seperti kombinasi dari berbagai pengaruh virus yang menginfeksi, faktor spesifik pada host, stres oksidatif, peningkatan penumpukan besi, peningkatan laju apoptosis dari sel hepatosit yang dipengaruhi oleh protein serta replikasi virus yang menginfeksi (Baranova *et al.*, 2011)

3. Penyakit Autoimun pada Hati

Fibrosis hati pada penyakit autoimun hati disebabkan akibat terdapat leukosit antigen kelas II pada hepatosit sehingga terjadi *cell-mediated immune response* terhadap hepatosit yang berlanjut menjadi fibrosis hati (Mormone *et al.*, 2011)

4. Kelainan metabolik

Contoh kelainan metabolik yang dapat menyebabkan fibrosis hati adalah hemokromatosis dan *Wilson's disease*. Pada hemokromatosis hereditas, absorpsi dan akumulasi besi yang berlebihan pada jaringan dan organ, termasuk hati, berkaitan dengan mutasi dari protein HFE. *Wilson's disease*, atau degenerasi hepatolikuler, merupakan kelainan genetik yang ditandai dengan akumulasi tembaga (*copper*) pada hati dan menyebabkan mutasi pada ATPase (ATP7B), suatu protein transpor yang membawa tembaga (Mormone *et al.*, 2011).

5. Kolestasis

Kondisi tersumbatnya saluran empedu, sehingga menyebabkan fibrosis portal kronis bahkan fibrosis masif (Baranova *et al.*, 2011).

6. Paparan zat toksik yang kronis terhadap hati, seperti *N-nitrosodimethylamine*, karbon tetraklorida (CCl₄), dan *thiocetamide* (Bhala *et al.*, 2011).

Faktor-faktor tersebut dapat mencetuskan fibrosis secara tunggal atau kombinasi antarfaktor pencetus satu dengan lainnya, sehingga dapat

menimbulkan efek yang kumulatif. Perlu diperhatikan bahwa fibrosis dengan faktor atau etiologi yang tidak sama memiliki makna klinis yang tidak sama pula, sehingga mungkin prognosis fibrosis hati juga tergantung dari penyebab fibrosis tersebut (Baranova *et al.*, 2011)

2.1.3 Patogenesis Molekuler Fibrosis Hati

Pola yang berbeda pada patogenesis molekuler fibrosis hati terjadi akibat penyebab, lokasi injuri, sumber sel *fibrogenous* yang berbeda pula, serta mekanisme fibrogenik lebih dominan (Mormone *et al.*, 2011).

Berikut ini adalah beberapa patogenesis molekuler fibrosis hati :

1. Interaksi sel dengan sel serta interaksi sel dengan matriks.

Proses terjadinya fibrosis hati tidak terlepas dari terganggunya interaksi yang normal antarsel, serta antara sel dengan matriks. Interaksi baru akan muncul dipicu oleh interaksi yang terganggu akibat nekrosis hepatosit atau invasi dari sel-sel inflamasi yang mencetuskan respon fibrogenik. Pada fibrosis hati, terdapat perubahan yang secara kuantitatif dan kualitatif signifikan pada komposisi matriks ekstraseluler di area periportal dan perisinusoidal. Kerusakan akibat interaksi yang terganggu tersebut terdiri dari kolagen fibrillar tipe I dan III, proteoglikan, asam hialuronat dan fibronektin yang pada akhirnya dapat menimbulkan perubahan fisiologi hati, terutama pada *space of disse*, dimana densitas elektron yang rendah dari matriks ekstraseluler tergantikan oleh zat yang kaya kolagen fibrillar dan fibronektin. Hal ini dapat memicu hilangnya celah yang menyebabkan

hubungan antarsel endotel mengganggu fungsi hepatosit dan kerusakan pada sel-sel lain selain sel non-parenkimal. (Mormone *et al.*, 2011).

2. Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah istilah yang merujuk pada kondisi keseimbangan reduksi oksidasi pro-oksidan/antioksidan seluler yang berubah, yakni pro-oksidan lebih dominan daripada antioksidan sehingga mengakibatkan kerusakan seluler (Sies dan Cadenas, 1985). Stres oksidatif dapat disebabkan akibat produksi *Reactive Oxygen Species* atau *Reactive Nitrogen Species* yang meningkat (Halliwell dan Gutteridge, 1999). ROS dihasilkan terutama dari rantai transpor elektron di mitokondria atau melalui aktivasi sitokrom P450, oksidasi NADPH, oksidasi xantin, atau kerusakan dari mitokondria. Infeksi kronis dari virus hepatitis B dan konsumsi alkohol dalam jangka waktu yang panjang dapat memicu kerusakan sel melalui peningkatan produksi ROS, sehingga dapat menyebabkan nekrosis dan atau apoptosis hepatosit. ROS dapat memengaruhi sifat sel stellata hati (HSC) dan miofibroblas. Sel-sel inilah yang berperan dalam produksi matriks ekstraseluler sehingga memicu terjadinya fibrosis (Mormone *et al.*, 2011).

2.1.4 Penentuan Derajat Fibrosis Hati

Derajat suatu penyakit diukur untuk mengetahui sudah seberapa jauh progresi abnormalitas yang terjadi dari keadaan normalnya (Goodman, 2007). Menurut Anom dan Wibawa (2013), penanda fibrosis yang ideal bersifat spesifik, berbasis biologis, non invasif, mudah diulang pada seluruh pasien, berkaitan baik

dengan beratnya penyakit, serta tidak dipengaruhi oleh komorbiditas ataupun obat.

Sejauh ini, standar emas penentuan derajat keparahan fibrosis hati adalah biopsi hati (Poynard *et al.*, 2011). Biopsi hati memiliki dua fungsi utama, yaitu untuk mendiagnosis penyakit hati sebagai evaluasi pasien yang memiliki berbagai penyakit hati dan menilai derajat keparahannya, termasuk derajat pembentukan sikatrik, progresivitas fibrosis, serta berbagai komplikasi lain yang dapat terjadi (Goodman, 2007). Biopsi hati yang akurat dapat ditentukan dari panjang dan lebar. Panjang minimal 2,5 cm diperlukan untuk mendapatkan sampel yang adekuat. Kekurangan dari biopsi hati akan terasa dalam mendiagnosis kelainan herediter berupa distribusi fibrosis yang tidak merata pada seluruh bagian hati. Hanya 1/50.000 bagian hati saja yang diambil dari biopsi sehingga kemungkinan adanya kesalahan dalam pengambilan sampel tidak dapat dihindari (Anom dan Wibawa, 2010).

Saat ini, terdapat tiga metode sederhana yang sering digunakan untuk menilai derajat fibrosis hati berdasarkan biopsi, yakni skor Metavir, Desmet/Scheuer, dan Ishak, yang selanjutnya akan dibagi menjadi beberapa kategori. Terdapat empat tingkatan derajat fibrosis pada skor Metavir (Goodman, 2007; Poynard *et al.*, 2011). Pada skor Ishak, terdapat tujuh kategori fibrosis dari tingkat 0 hingga tingkat 6 (Friedman, 2010). Setiap metode memberi skor perkembangan progresif periportal, fibrosis septal, dan pembentukan nodul. Terdapat perbedaan utama pada keduanya, yakni adanya dua stadium sirosis pada skor Ishak (stadium 5 dan 6), namun pada skor metavir hanya ada satu (f4)

(Abe, 2013).). Berikut adalah interpretasi dejerat fibrosis dengan Metavir (Ziol *et al.*, 2005) :

- F0: Tidak ada fibrosis
- F1: Fibrosis portal tanpa septa
- F2: Fibrosis portal dengan beberapa septa
- F3: Beberapa septa dengan sirosis
- F4: Sirosis

Selain biopsi hati, terdapat beberapa metode yang dikembangkan untuk penentuan derajat fibrosis hati, seperti *Transient Elastography* (TE), serum markers, teknik *imaging*. *Transient Elastography* (TE) dikembangkan untuk menghindari biopsi hati pada pasien. Cara kerjanya dengan transmisi kecepatan gelombang suara ke hati dengan menilai relativitas dari kekakuan yang diduga akibat fibrosis (Friedman, 2010). Penilaian dilakukan atas dasar tingkatan jaringan sikatriks atau fibrosis yang terbentuk, sehingga membuat elastisitas berkurang. Pedomannya adalah sifat gelombang yang ditransmisikan akan menyebar lebih cepat jika dibandingkan dengan material yang lebih elastis (Ismail, 2011).

Diagnosis dengan metode yang tidak invasif juga telah dikembangkan, seperti marker serum, dengan tujuan agar pengambilan sampel dapat lebih mudah dan sering dilakukan, sehingga dapat dimonitor dan terhidar dari risiko biopsi perkutan yang invasif. Secara umum, pendekatan *assay* serum memang menjanjikan, karena tes tersebut dapat menggambarkan aktivitas hati yang terintegrasi, tidak seperti gambaran bagian kecil hati seperti pada biopsi hati

konvensional (Abe, 2013). Tetapi, kekurangan dari assay serum ini adalah tidak spesifik hanya pada hati, ada kemungkinan keterlibatan organ lain, dan dapat dipengaruhi oleh metabolisme ekskresi dan klirens. Selain itu, penentuan derajat fibrosis dengan metode yang tidak invasif juga dapat dilakukan dengan teknik *imaging*, yang dapat mendeteksi abnormalitas dari struktur akibat injuri kronis hati, seperti hipertensi portal, namun tetap masih kurang spesifik untuk deteksi derajat fibrosis (Poynard *et al.*, 2011).

2.2 Transforming Growth Factor β 1

2.2.1 Tinjauan Umum TGF β 1

Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) adalah sitokin polipeptida yang disekresi oleh berbagai jenis sel dalam tubuh (Abbas, 2012). Sitokin adalah sekelompok protein dan peptida yang berfungsi sebagai senyawa pembawa sinyal pada organisme, sehingga sel dapat berkomunikasi satu dengan yang lain dalam menanggapi suatu rangsang (Roitt, 2005). TGF- β 1 disekresi oleh sel T yang teraktivasi, limfosit, makrofag atau sel kupffer pada jaringan hati, serta sel-sel dendritik. TGF- β 1 memiliki peran sebagai sitokin proinflamasi, namun dapat pula berperan sebagai sitokin antiinflamasi, tergantung pada konsentrasinya (Letterio dan Roberts, 1998).

Pada sel target dan jaringan, TGF- β 1 dapat memiliki berbagai macam efek, seperti menghambat proliferasi sel T dan sel B, sebagai antagonis terhadap sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IFN- γ , memblokir aktivitas CTL (*cytotoxic T lymphocyte*) serta menghambat induksi terhadap reseptor IL-1 dan

IL-2 sehingga sel-sel menjadi tidak responsif terhadap sitokin-sitokin tersebut. In vivo, TGF- β 1 berperan sebagai penghambat sekresi molekul adhesi sel T dan neutrofil pada sel-sel endothelial, dan juga penghambat aktivasi makrofag serta pengatur ekspresi MHC kelas II pada makrofag (Letterio dan Roberts, 1998).

2.2.2 Peran TGF β 1 pada Fibrosis Hati

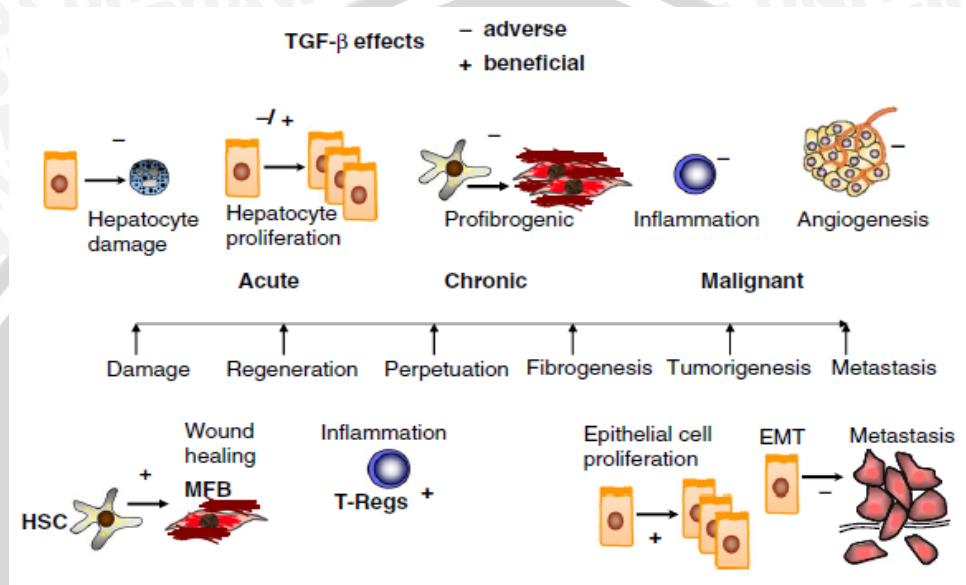
Dalam keadaan normal dan fibrotik, hepatosit mengandung TGF- β , LAP, dan LTBP, namun hepatosit tidak berperan dalam sintesis komponen-komponen tersebut (Gressner dan Wulbrand, 1997). Hipotesis terbaru menyatakan bahwa TGF- β laten diambil oleh hepatosit dan disekresikan ketika terdapat injuri (Roth *et al.*, 1998). Sekresi TGF- β oleh hepatosit yang nekrosis kemungkinan menjadi sinyal pertama terhadap aktivasi sel stellata hati (HSC) dan transdiferensiasinya menjadi miofibroblas (Gressner, 1996). TGF- β yang teraktivasi berperan dalam stimulasi ekspresi berbagai macam protein matriks ekstraseluler dan membuat *down regulation* degradasi matriks ekstraseluler oleh *Matrix Metalloproteinase* (MMP) melalui *up regulation* *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* (TIMP) pada HSC atau miofibroblas (MFB) (Iredale, 1997). Pada tahap lebih lanjut, regenerasi dan fibrosis hati akan disertai dengan *up regulation* isoform TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) (Bissel *et al.*, 1995). *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) merupakan peptida profibrogenik yang diinduksi oleh TGF- β , berperan dalam stimulasi kolagen tipe I dan fibronektin serta merupakan mediator efek *downstream* TGF- β . CTGF mengalami *upregulation* saat aktivasi HSC (Abou-Shady *et al.*, 2000).

Meskipun TGF- β berperan dalam fibrogenesis, TGF- β juga merupakan regulator negatif proliferasi hepatosit dan sel stellata hati, serta menginduksi apoptosis sel parenkim (Dooley *et al.*, 2000). Inhibisi proliferasi hepatosit yang dependen pada TGF- β dimediasi pula dengan inhibisi *Extracellular Regulated Kinase* (ERK2), dan aktivitas p70 S6 kinase. Pada kultur primer hepatosit tikus, TGF- β 1 dapat menurunkan level cyclin A mRNA pada dosis tertentu, namun tidak memiliki banyak efek terhadap level D1 mRNA. Ekspresi p21 mRNA sangat diinduksi TGF- β 1, sedangkan mRNA p27 tidak terpengaruh oleh TGF- β 1 (Dixon *et al.*, 1999; Sugiyama *et al.*, 1997).

2.2.3 Ekspresi TGF β 1 Jaringan Hati

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa dengan pemeriksaan imunohistokimia dan imunofluorosensi, hati yang mengalami fibrosis mengekspresikan TGF- β 1. Pada spesimen fibrosis hati akibat atresia bilier, terdapat overekspresi TGF- β 1 yang heterogen pada parenkim hati, terutama pada bagian inti nodul liver, walaupun pada hepatosit yang dekat dengan kolagen pada sepa fibrous septa juga mengekspresikan TGF- β 1 dalam jumlah yang lebih sedikit. Sedangkan pada hepar sehat yang dijadikan kontrol, distribusi TGF- β 1 terlihat pada area interstisial dan homogen pada parenkim hati. Hasil analisis kuantitatif juga menunjukkan bahwa konten protein TGF- β 1 lebih tinggi pada area lobuler dibandingkan area portal pada atresia biler, sehingga konsisten dengan ekspresi TGF- β 1 pada parenkim hati, sedangkan pada liver kontrol, perbedaan antara ekspresi TGF- β 1 pada area lobuler dengan area portal

tidak signifikan. Dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa TGF- β diekspresikan terutama oleh sel parenkim hati (Farrington, *et al.*, 2010).



Gambar 2.2. Efek TGF- β dalam progresi penyakit liver kronis (Dooley dan Peter, 2011)

2.3 Karbon Tetraklorida

2.3.1 Definisi

Karbon tetraklorida (CCl₄) adalah zat yang mudah menguap dan tidak berwarna, terasa panas, dan memiliki bau seperti klorofom. Karbon tetraklorida dapat larut dalam alkohol, klorofom, eter, dan minyak volatil, namun tidak dapat larut dalam air (Winaya dan Suarsana, 2005). Karbon tetraklorida juga sangat mudah menguap sehingga bentuk cairnya tidak lebih sering dijumpai daripada bentuk gasnya. Selain itu, karbon tetraklorida tidak mudah terbakar, sangat stabil

pada udara dan cahaya di alam. CCl₄ dapat menyebabkan kerusakan lapisan ozon dan berkontribusi dalam peningkatan suhu bumi (Mustofiyah, 2008).

2.3.2 Toksisitas pada Hewan Coba

CCl₄ dapat bertindak sebagai zat hepatotoksik yang poten pada hewan. Contohnya pada tikus yang diberi paparan yang berkelanjutan dengan kadar 10-50 ppm akan berdampak pada hati. Untuk mencapai efek toksik pada ginjal, diperlukan paparan dengan dosis yang sangat tinggi. Berdasarkan data yang ada, CCl₄ tidak berefek pada fetus, sehingga pada reproduksi dan perkembangan, secara garis besar peran CCl₄ negatif (Faroon, 2005). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, toksisitas hati adalah dampak buruk yang paling sering terjadi pada hewan coba setelah CCl₄ dipaparkan (Slater *et al.*, 1985).

2.3.3 Hepatotoksisitas

Karbon tetraklorida (CCl₄) merupakan hepatotoksin yang sangat poten, karena senyawa hasil metabolisme CCl₄ merupakan radikal bebas. Mekanisme injuri yang terjadi pada hepatosit akibat CCl₄, pertama, CCl₄ mengalami metabolisme oleh sitokrom P-450 di retikulum endoplasma hati dengan produk CCl₃ (*trichloromethyl*) radikal yang bersifat reaktif dan segera bereaksi dengan oksigen membentuk *peroxytrichloromethyl* radikal (CCl₃O₂). Radikal bebas tersebut akan bereaksi dengan makromolekul-makromolekul seluler, terutama asam lemak yang tidak jenuh, sehingga terjadi peroksidasi lipid yang berujung pada kerusakan struktur dan fungsi sel, serta menyebabkan stress oksidatif yang

parah pada sel. Peroksidasi lipid akan membuat radikal bebas yang baru yang akan membuat reaksi dengan protein, enzim, serta molekul DNA, sehingga mengakibatkan berbagai macam penyakit (Slater, 1988). Hepatosit yang rusak menyebabkan fungsi transpor dan permeabilitas membran mengalami perubahan (Ramaiah, 2007).

Kerusakan hepatosit juga dapat mencetuskan aktivasi sel kupffer, sehingga mediator-mediator proinflamasi produksi sel kupffer akan memperberat kerusakan hepatosit, dan juga terdapat mediator antiinflamasi yang bersifat hepatoprotektor. Sel kupffer juga memproduksi ROS yang berkontribusi terhadap perberatan kerusakan hepatosit. Gambaran histologi jaringan hati yang rusak dapat diamati dengan melihat sediaan histologi jaringan hati. Dosis, rute pemberian, dan lama paparan karbon tetraklorida (CCl₄) merupakan faktor penentu derajat kerusakan hati (Padauleng, 2016)

2.3.4 Mekanisme Fibrosis Akibat Induksi CCl₄

Dosis tunggal karbon tetraklorida dapat menyebabkan nekrosis sentrizonal dan steatosis. Karbon tetraklorida merusak hepatosit dengan cara mengubah permeabilitas membran plasma, lisosom, dan mitokondria. Biotransformasi karbon tetraklorida memproduksi metabolit yang bersifat hepatotoksik, yaitu radikal bebas *trichloromethyl* yang sangat reaktif, yang akan dikonversikan menjadi *peroxytrichloromethyl* (Williams dan Burk, 1990). ROS yang dihasilkanlah yang memberikan kontribusi terhadap *onset* dan progresi

fibrosis (Poli, 2000). Oleh karena itu, terapi antioksidan *in vivo* diduga efektif dalam mencegah dan meminimalisasi fibrosis (Parola dan Robino, 2001).

2.4 Kurkumin

2.4.1 Definisi

Kurkumin (*diferuloylmethane*) adalah zat pewarna kuning yang terkandung dalam rimpang *Curcuma longa* Linn (*Zingiberaceae*), yang juga sering digunakan sebagai bumbu dapur, telah banyak diteliti penggunaannya sebagai pengobatan berbagai macam penyakit. Secara komersial, kurkumin terdiri dari tiga kurkuminoid utama, yaitu : kurkumin (~77%), kurkumin demetoksi (~17%), dan bis-demetoksikurkumin (~3%) (Goel *et al.*, 2008)

2.4.2 Peran Kurkumin pada Fibrosis Hati

Hasil penelitian baik secara *in vitro* dan *in vivo* telah menunjukkan bahwa kurkumin dapat dijadikan sebagai subyek uji klinis. Kurkumin dapat memodulasi jalur sinyal kunci yang penting pada tingkat seluler. Mekanisme kerja kurkumin yang telah diketahui antara lain : pencegahan angiogenesis, proliferasi, dan metastasis, sebagai zat proapoptosis, penghambat siklus sel, sebagai imunomodulator, zat pro-inflamasi, antioksidan, dan lain-lain. Oleh karena itu, saat ini telah banyak penelitian mengenai kurkumin untuk penggunaannya pada penyakit-penyakit di bidang gastrointestinal dan hepatologi (Alrawaiq dan Abdulla, 2014; Irving *et al.*, 2011).

Kurkumin juga dapat berperan sebagai prooksidan selain antioksidan, tergantung pada konsentrasi yang digunakan. Efek radikal bebas dari kurkumin

kemungkinan terpusat pada dua kelompok fenolik, yaitu bentuk enol di bagian diketon dan struktur terkonjugasi kepanjangannya. Mekanisme yang memungkinkan adalah kurkumin bekerja sebagai perangkap serta penangkal radikal melalui banyak jalur yang kompleks, salah satunya adalah dengan aktivasi atom hidrogen, dari kelompok fenol (OH). Kurkumin dapat menginaktivasi NF- κ B, suatu faktor transkripsi penting yang berperan dalam mengatur aktivitas seluler, khususnya yang berhubungan dengan mekanisme stres dan injuri. NF- κ B yang terinaktivasi dapat menyebabkan ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) berkurang (Irving *et al.*, 2011; Shang *et al.*, 2010).

Kurkumin memiliki efek antifibrosis, karena pemberian kurkumin pada tikus dengan fibrosis hati yang diinduksi dengan CCl₄, secara signifikan mengurangi aktivitas serum aspartat aminotransferase, alkali fosfatase, dan alanine aminotransferase, serta memperbaiki jaringan hati secara arsitektur histologisnya. Dasar mekanisme perbaikan tersebut adalah penurunan stres oksidatif, peningkatan glutathion hati, dan penurunan kadar hidroperoksida lipid. Pemberian kurkumin juga menyebabkan penekanan proses radang dengan mengurangi kadar sitokin inflamasi, antara lain interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interferon- γ . Selain itu, kurkumin juga dilaporkan dapat menghambat aktivasi sel stellata hati (HSC) dengan meningkatkan kadar PPAR- γ (Fu *et al.*, 2008). Kurkumin juga menginduksi apoptosis HSC, serta kandungan antioksidan pada kurkumin mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antarion superoksida, sehingga dapat mencegah kerusakan sel hepar, menekan proses

inflamasi, sehingga diharapkan ekspresi TGF- β jaringan hati dapat menurun (Lin *et al.*, 2009; Rivera-Espinoza dan Muriel, 2009).

2.4.3 Pengaruh Kurkumin terhadap Ekspresi TGF β 1 Jaringan Hati

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pemberian kurkumin dapat menurunkan ekspresi TGF- β 1 jaringan hati. Pada pemeriksaan imunohistokimia, ditemukan imunoreaktivitas yang rendah terhadap TGF- β 1 pada tikus normal, namun meningkat pada parenkim hati tikus yang dipapar CCl₄, terutama pada area sekitar vena sentral. Setelah pemberian kurkumin 200 mg/kgBB peroral selama enam minggu, ekspresi TGF- β 1 didapatkan menurun secara signifikan. Hasil yang serupa juga didapatkan dari pemeriksaan Western Blotting dan TGF- β 1 mRNA oleh PCR (Yao *et al.*, 2012).

2.4.4 Metabolisme Kurkumin

Berdasarkan seluruh bukti hasil penelitian *in vivo* dan *in vitro* hingga saat ini, hanya sedikit kadar kurkumin bebas yang sampai ke aliran darah perifer setelah pemberian peroral walaupun dengan dosis yang besar. Satu-satunya organ yang terekspos dengan konsentrasi kurkumin yang tinggi setelah pemberian peroral adalah saluran pencernaan (Carroll *et al.*, 2011; Garcea *et al.*, 2005). Meskipun demikian, pemberian kurkumin pada hewan coba rodensia memberikan efek hepatoprotektif (López-Lázaro, 2008). Setelah pemberian kurkumin peroral, kurkumin mengalami konjugasi dengan *curcumin glucoronide* dan *curcumin sulfate*, lalu mengalami bioreduksi menjadi *tetrahydrocurcumin*,

hexahydrocurcumin, *octahydrocurcumin*, dan *hexahydrocurcuminol* pada tikus *in vivo*, dan suspensi hepatosit tikus dan manusia (Pan *et al.* 1999; Ireson *et al.*, 2001; Asai dan Miyazawa, 2007). Kurkumin tereduksi juga menjadi subjek glukoronidasi menjadi *curcumin glucoronide*, *dihydro-curcumin-glucoronide*, *tetrahydrocurcumin-glucoronide*, dan *curcumin sulfat* (Pan *et al.* 1999).

Sejauh ini tidak ada data yang menunjukkan kadar kurkumin pada jaringan dari organ target, namun diperkirakan tidak ada kurkumin yang mencapai organ-organ tersebut setelah administrasi peroral. Hipotesisnya adalah efek-efek menguntungkan dari kurkumin ini dihasilkan dari *congener*, metabolit, atau produk degradasi dari kurkumin (Anand *et al.*, 2008). Produk degradasi *vanillin*, asam ferulat, *feruloyl methane*, dan *trans-6-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-5-hexenal* diperkirakan berkontribusi terhadap efek farmakologik kurkumin (Shen dan Ji, 2009) (Shen dan Ji, 2012). Sebanyak 75% kurkumin diekskresi ke feses dan sangat sedikit ditemukan dalam urin (Holder *et al.*, 1978).