

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Fibrosis Hati

##### 2.1.1 Pengertian Fibrosis Hati

Fibrosis hati adalah hasil kerusakan kronis pada hati yang berhubungan dengan akumulasi protein *extracellular matrix* (ECM), yang merupakan karakteristik sebagian besar jenis penyakit hati kronis (Friedman, 2003). Penyebab utama fibrosis hati di negara-negara maju ataupun berkembang adalah infeksi kronis *Hepatitis C Virus* (HCV), penyalahgunaan alkohol, *steatohepatitis alkohol* (NASH), penyakit autoimun pada hati, kelainan metabolik seperti hemakromatosis dan *Wilson's disease*, kolestasis, serta keterpaparan zat toksik yang kronis terhadap hati seperti *N-nitrosodimethylamine*, karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>), dan *thiocetamide* (Bhala *et al.*, 2011).

Terjadinya fibrosis hati ditandai dengan aktivasi selular dari sel stellata hati (HSC) dan mediatornya. Saat terjadi injuri di hati, HSC berubah menjadi aktif menjadi *myofibroblast-like cell* yang berkontraksi, berproliferasi, dan bersifat fibrogenik. Pada saat yang bersamaan, terjadi pembentukan kolagen dan matriks ekstra selular secara berlebihan yang mengakibatkan terbentuknya jaringan sikatrik pada parenkim hati. Pengaktivasian HSC terjadi melalui dua fase utama, yaitu fase inisiasi (fase pre-inflamasi) dan fase persuasi yang akan diikuti dengan fase resolusi apabila injuri segera ditangani. Fibrosis hati merupakan proses dinamis

dan reversibel yang merupakan hasil keseimbangan dari fibrogenesis dan kerusakan dari degradasi matriks yang dihasilkan (Poynard *et al.*, 2011).

Perubahan dari sel normal menjadi sel fibrotik adalah sebuah proses yang kompleks dimana terdapat interaksi antara HSC dengan sel-sel parenkimal, sitokin, *growth factor*, berbagai protease matriks beserta inhibitornya, dan matriks ekstraseluler. Menurut Friedman (2010), faktor-faktor yang terlibat dalam fibrosis hati adalah sebagai berikut

1. Cedera hati
2. Inflamasi, dengan tanda-tanda Infiltrasi dan aktivasi berbagai sel seperti: neutrofil, limfosit trombosit dan sel-sel endotelial, termasuk sel Kupffer Rilis berbagai mediator, sitokin, *growth factor*, proteinase termasuk inhibitornya, dan beberapa jenis substansi toksik seperti *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) dan peroksida lipid.
3. Aktivasi dan migrasi HSC menuju daerah yang mengalami cedera.
4. Perubahan jumlah dan komposisi matriks ekstraseluler dipengaruhi oleh HSC, berbagai sel, mediator, dan *growth factor*.
5. Inaktivasi HSC, apoptosis serta hambatan apoptosis oleh berbagai komponen yang terlibat dalam perubahan matriks ekstraseluler.

Fibrosis hati masih bersifat reversibel yang berarti jaringan parut yang telah terbentuk dapat kembali seperti kondisi normalnya lagi. Pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa, proses fibrosis pada hati tikus relatif lebih parah, tetapi dapat mengalami resolusi pemulihan struktur hati

dalam waktu yang relatif singkat. Hal ini menunjukkan bahwa hilangnya HSC teraktifasi yang dimediasi oleh apoptosis. Proses degradasi matriks hati tanpa pemberian terapi ini disebut resolusi spontan (Iredale *et al.*, 1998). Resolusi spontan fibrosis hati akan terjadi apabila stimulus yang menyebabkan inflamasi kronis atau berulang pada hati dihilangkan (Pellicoro *et al.*, 2012).

### 2.1.2 Patogenesis Fibrosis Hati

Fibrosis hati adalah akibat dari respon penyembuhan luka pada hati terhadap cedera berulang (Walace *et al.*, 2008; Friedman *et al.*, 2006). Setelah cedera hati akut (seperti hepatitis virus), sel parenkim beregenerasi dan menggantikan sel yang nekrosis atau apoptosis (Walace *et al.*, 2008; Rockey, 2003). Proses ini berkaitan dengan respon inflamasi dan deposisi terbatas pada ECM (Walace *et al.*, 2008). Jika cedera hati menetap, regenerasi hepar gagal dan hepatosit disubstitusi ECM, termasuk kolagen fibrillar (Walace *et al.*, 2008; Friedman *et al.*, 2006). Distribusi materi fibrous ini tergantung pada penyebab cedera hepar (Ramon dan Daud, 2005). Pada hepatitis virus kronis dan kelainan kolestasis kronis, jaringan fibrosis awalnya berlokasi di sekitar traktus portal, sementara pada penyakit hati yang diinduksi alkohol, berlokasi pada area perisentral dan perisinusoidal (Ramon dan Daud, 2005; Friedman *et al.*, 2006). Fibrosis hati berkaitan dengan gangguan utama pada kuantitas dan komposisi ECM (Friedman *et al.*, 2006; Rockey, 2003). Pada tahap lanjut, hati mengandung sekitar 6 kali lebih banyak ECM daripada hati normal, termasuk kolagen (I, III, dan IV), fibronektin, undulin, elastin,

laminin, hyaluronan dan proteoglikan (Frank dan Frank, 2009). Akumulasi ECM akibat peningkatan sintesis dan pengurangan degradasi (Friedman *et al.*, 2006; Rokey, 2003). Penurunan aktivitas *Matrix of Metalloproteinase* (MMP) dalam menghilangkan ECM terutama akibat overekspresi inhibitor spesifiknya *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* (TIMP) (Anom dan Wibawa, 2011)

*Hepatic stellate cells* (HSC) merupakan sel penghasil ECM utama pada hepar yang cedera (Walace *et al.*, 2008; Rokey, 2003). Pada hepar normal, HSC terdapat pada *space of disse* dan merupakan lokasi utama penyimpanan vitamin A. Bila mengalami cedera kronis, HSC teraktivasi menjadi sel seperti miofibroblas (Walace *et al.*, 2008; Ramon dan Daud, 2005). HSC teraktivasi bermigrasi dan berakumulasi pada lokasi perbaikan jaringan, mensekresi sejumlah besar ECM dan meregulasi degradasi ECM (Walace *et al.*, 2008; Friedman *et al.*, 2006).

*Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), terutama diproduksi oleh sel kupffer, merupakan mitogen untuk HSC teraktivasi (Ramon dan Daud, 2005; Friedman *et al.*, 2006). Sintesis kolagen pada HSC diregulasi pada level transkripsional dan posttranskripsional. Peningkatan stabilitas mRNA kolagen dimediasi peningkatan sintesis kolagen pada HSC teraktivasi. Pada sel ini, regulasi posttranskripsional kolagen dilakukan oleh sekuen 32 region *untranslated* melalui *RNA-binding protein* (CP2 juga struktur *stern-loop* pada 52 *end* dari mRNA kolagen) (Ramon dan Daud, 2005; Frank dan Frank, 2009). Menariknya, HSC mengekspresikan sejumlah penanda neuroendokrin (seperti reelin, nestin, neurotropin, sinaptosin dan protein *glial-fibrillary acidic*) dan membawa reseptor neurotransmitter. HSC yang

tidak teraktivasi mengekspresikan penanda yang merupakan karakteristik adiposit (PPAR $\gamma$ , SREBP-1c dan leptin) sementara HSC teraktivasi mengekspresikan penanda miogenik (aktin otot polos, c-myc, dan *myocyte enhancer factor-2*) (Walace *et al.*, 2008; Frank dan Frank, 2009).

Tipe sel hepar selain HSC juga dapat mempunyai potensi fibrogenik (Walace *et al.*, 2008; Rockey, 2003). Miofibroblas berasal dari pembuluh darah portal kecil berproliferasi sekitar traktus biliaris pada fibrosis hepar diinduksi kolestasis untuk mengawali deposisi kolagen. Kepentingan relatif tiap tipe sel pada fibrogenesis hati tergantung pada asal cedera hepar. Sementara HSC merupakan tipe sel fibrogenik utama pada area perisentral, miofibroblas portal dapat mendominasi jika terjadi cedera hepar di sekitar traktus portal (Ramon dan Daud, 2005).

Suatu kompleks *interplay* antara tipe sel hepar yang berbeda-beda terjadi selama fibrogenesis hati. Hepatosit merupakan target untuk kebanyakan agen yang hepatotoksik, termasuk hepatitis virus metabolit alkohol, dan asam empedu (Walace *et al.*, 2008; Frank dan Frank, 2009). Hepatosit yang rusak melepaskan ROS dan mediator fibrogenik dan menginduksi perekrutan sel darah putih oleh sel inflamasi. Apoptosis dari sel hepatosit yang rusak menstimulasi aktivitas fibrogenik dari miofibroblas hepar (Ramon dan Daud, 2005).

Sel inflamasi, baik limfosit ataupun sel polimorfonuklear, mengaktivasi HSC untuk mensekresikan kolagen. *Hepatic stellate cells* (HSC) teraktivasi mensekresikan kemokin inflamasi, mengekspresikan molekul adesi sel dan memodulasi aktivasi limfosit sehingga, lingkaran nyata dimana sel inflamasi dan fibrogenik menstimulasi satu sama lain

mungkin terjadi (Ramon dan Daud, 2005). Fibrosis dipengaruhi oleh subset T helper yang berbeda, respon Th2 dikaitkan dengan lebih banyak fibrogenesis aktif (Walace *et al.*, 2008; Friedman *et al.*, 2006). Sel Kupffer merupakan makrofag tetap yang memainkan peranan utama pada inflamasi hati dengan melepaskan ROS dan sitokin (Ramon dan Daud, 2005). Pada kelainan kolestasis kronis (seperti *Primary Biliary Cirrhosis* [PBC] dan kolangitis sklerosis primer), sel epitel menstimulasi akumulasi miofibroblas portal untuk memulai deposisi kolagen di sekitar duktus biliaris yang rusak. Akhirnya perubahan komposisi ECM dapat secara langsung menstimulasi fibrogenesis (Ramon dan Daud, 2005; Frank dan Frank, 2009; Rockey, 2003).

Infeksi kronis dari HBV dan konsumsi alkohol jangka panjang serta paparan zat toksik seperti CCl<sub>4</sub> dapat menginduksi terjadinya kerusakan sel melalui peningkatan ROS. Stress oksidatif dapat memicu terjadinya nekrosis dan atau apoptosis hepatosit. ROS terutama dihasilkan melalui rantai transpor elektron di mitokondrial atau melalui aktivasi dari sitokrom P450, oksidasi NADPH, oksidasi xantin, ataupun kerusakan dari mitokondria itu sendiri. Pembentukan ROS dapat dengan langsung mempengaruhi sifat dari *Hepatic Stellate Cell* (HSC) dan miofibroblas. Sel-sel ini yang kemudian berkontribusi dalam memproduksi ekstra selular matriks dan memicu terjadinya fibrosis (Bhala *et al.*, 2011).

## 2.2 Karbon Tetraklorida

### 2.2.1 Pengertian Karbon Tetraklorida

Karbontetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) merupakan salah satu senyawa kimia bersifat hepatotoksik yang sering digunakan dalam penelitian mengenai hepar. Efek toksik dari karbon tetraklorida telah banyak dibuktikan dalam berbagai penelitian, bahwa dengan dosis kecil saja dapat menimbulkan efek pada berbagai organ tubuh seperti susunan saraf pusat, hati, ginjal, dan aliran darah (Sartono, 2002). Hal ini dikarenakan karbon tetraklorida bersifat larut lemak sehingga dapat dengan mudah menyeberangi membran semi permeable sel dan menimbulkan efek pada sel tersebut. Zat ini bersifat volatil yang tidak berwarna, terasa panas, dan berbau seperti klorofom. Karbon tetraklorida tidak dapat larut dalam air, namun dapat larut dalam alkohol, kloroform, ether dan minyak volatil. Karbontetraklorida sangat mudah menguap sehingga  $\text{CCl}_4$  dalam wujud cairan jarang di alam dan lebih banyak dijumpai dalam bentuk gas. Karbontetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) dapat menyebabkan kerusakan pada lapisan ozon dan pemanasan global (Mustofiyah, 2008).

### 2.2.2 Toksisitas Karbon Tetraklorida Terhadap Hati

Toksisitas  $\text{CCl}_4$  dapat disebabkan oleh bentuk metabolitnya. Metabolisme  $\text{CCl}_4$  menghasilkan radikal bebas *Trichloromethyl* ( $\text{CCl}_3\cdot$ ). Selanjutnya  $\text{CCl}_3\cdot$  akan menginduksi terjadinya peroksidasi lipid yang akan menyebabkan kerusakan membran dan hilangnya fungsi sel dan organel (Junieva, 2006).

Paparan tinggi terhadap karbon tetraklorida dapat menyebabkan kerusakan hati, ginjal, dan susunan saraf pusat. Efek ini dapat terjadi setelah  $\text{CCl}_4$  tertelan atau terhirup, dan juga dapat infiltrasi melalui kulit. Hati merupakan organ yang sangat sensitif terhadap  $\text{CCl}_4$ . Menurut penelitian, efek karbon tetraklorida lebih parah pada orang yang mengonsumsi alkohol dalam jumlah besar. Jika terjadi paparan tinggi, susunan saraf pusat, termasuk otak, akan terganggu. Bisa terjadi intoksikasi dan terjadi pusing, ngantuk, mual, dan muntah. Efek akan menurun jika paparan dihentikan. Tetapi pada kasus yang parah bisa terjadi koma, dan bahkan kematian (ATSDR, 2005).

Seperti dikatakan diatas, karbon tetraklorida adalah hepatotoksin yang sangat poten. Hepatotoksik yang ditimbulkan oleh  $\text{CCl}_4$  disebabkan oleh senyawa hasil metabolismenya yang bersifat radikal bebas. Triklorometill radikal ( $\text{CCl}_3\cdot$ ) yang merupakan hasil metabolisme dari  $\text{CCl}_4$  oleh Sitokrom P-450 di retikulum endoplasma liver, dapat berikatan kovalen dengan protein, lemak, dan DNA yang memicu terjadinya lipid peroksidasi yang berakibat rusaknya struktur dan fungsi sel karena stress oksidatif serius pada sel, yang pada akhirnya dapat memicu kerusakan hepatosit (Sharma *et al.*, 2012)

Kerusakan sel hepar sendiri juga memicu aktivasi sel kupffer. Sel kupffer yang teraktivasi dapat melepaskan berbagai mediator pro inflamasi yang dapat memperberat kerusakan hepatosit dan mediator anti inflamasi yang bersifat hepatoprotektor. Selain itu, sel kupffer juga dapat melepaskan ROS yang juga memperberat kerusakan hepatosit. Derajat kerusakan hati oleh karbon tetraklorida tergantung kepada dosis, rute

pemberian, dan juga lama paparan dari  $\text{CCl}_4$  atau zat hepatotoksik lainnya (Mustofiyah, 2008). Paparan zat toksik seperti  $\text{CCl}_4$  dapat menginduksi terjadinya kerusakan sel melalui peningkatan ROS. Stress oksidatif dapat memicu terjadinya nekrosis dan atau apoptosis hepatosit. Pembentukan ROS dapat dengan langsung mempengaruhi sifat dari *Hepatic Stellate Cell* (HSC) dan miofibroblas. Sel-sel ini yang kemudian berkontribusi dalam memproduksi ekstra selular matriks dan memicu terjadinya fibrosis (Bhala *et al.*, 2011).

### 2.3 Radikal Bebas dan Reactive Oxygen Species (ROS)

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya dan dapat berdiri sendiri (Clarkson dan Thompson, 2000). Kebanyakan radikal bebas bereaksi secara cepat dengan atom lain untuk mengisi orbital yang tidak berpasangan, sehingga untuk memperoleh pasangan elektron, senyawa ini sangat reaktif dan merusak jaringan. Radikal bebas normalnya berdiri sendiri hanya dalam periode waktu yang singkat sebelum menyatu dengan atom lain. Simbol untuk radikal bebas adalah sebuah titik yang berada di dekat simbol atom ( $\text{R}\cdot$ ). Karena secara kimia molekulnya tidak lengkap, radikal bebas cenderung mengambil elektron dari molekul lain yang kemudian menimbulkan senyawa tidak normal dan memulai reaksi berantai yang dapat merusak sel-sel penting dalam tubuh. Radikal bebas inilah penyebab berbagai keadaan patologis seperti penyakit hati, penyakit jantung koroner, katarak, dan lain-lain (Droge, 2002).

ROS (*Reactive Oxygen Species*) adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif yang terdiri atas kelompok radikal bebas dan kelompok nonradikal. Kelompok radikal bebas antara lain *superoxide anion* ( $O_2^{\bullet-}$ ), *hydroxyl radicals* ( $OH^{\bullet}$ ), dan *peroxyl radicals* ( $RO_2^{\bullet}$ ). Yang nonradikal misalnya *hydrogen peroxide* ( $H_2O_2$ ), dan *organic peroxides* ( $ROOH$ ) (Halliwell and Whiteman, 2004). Senyawa oksigen reaktif ini dihasilkan dalam proses metabolisme oksidatif dalam tubuh misalnya pada proses oksidasi makanan menjadi energi. ROS, terutama hidrogen peroksida, bersifat toksik dan sangat berbahaya karena mampu bereaksi dengan setiap elemen molekul sel (Closa, 2004).

Pembentukan radikal bebas dapat terjadi pada sel-sel dengan dua cara yaitu, reaksi enzimatik dan non-enzimatik. Reaksi enzimatik menghasilkan radikal bebas termasuk yang terlibat dalam rantai pernapasan, fagositosis, sintesis prostaglandin dan sistem sitokrom P450. Sebagai contoh, anion superoksida radikal ( $O_2^{\bullet-}$ ) dihasilkan melalui beberapa sistem oksidase seluler seperti NADPH oksidase, xantin oksidase, peroksidase. Setelah terbentuk, ia berpartisipasi dalam beberapa reaksi yang menghasilkan berbagai ROS seperti hidrogen peroksida, hidroksil radikal ( $OH^{\bullet}$ ), peroxynitrite ( $ONOO^-$ ), asam hipoklorit ( $HOCl$ ), dan lain-lain.  $H_2O_2$  (non radikal) diproduksi dari aksi beberapa enzim oksidase, termasuk asam amino oksidase dan xanthine oksidase. Xanthine oksidase mengkatalisis oksidasi hipoxanthine menjadi xanthine, dan dari xanthine menjadi asam urat. Hidroksil radikal ( $OH^{\bullet}$ ), dibentuk dari reaksi antara  $O_2^{\bullet-}$  dengan  $H_2O_2$  dengan adanya  $Fe^{2+}$  atau  $Cu^+$  (katalis). Reaksi ini dikenal sebagai reaksi Fenton. Hipoklorit acid ( $HOCl$ ) diproduksi oleh neutrofil yang

diturunkan oleh enzim, myeloperoxidase, yang mengoksidasi ion klorida dengan adanya  $H_2O_2$ . Oksida nitrat radikal ( $NO\bullet$ ) terbentuk di jaringan biological dari oksidasi L-arginin untuk citrulline oleh oksida nitrat synthase.

Radikal bebas dapat dihasilkan dari reaksi non-enzimatik dari oksigen dengan senyawa organik serta yang dihasilkan oleh radiasi pengion. Proses non-enzimatik juga dapat terjadi selama fosforilasi oksidatif seperti respirasi aerob di mitokondria.

Radikal bebas dihasilkan dari endogen (dalam) atau eksogen (luar). Radikal bebas endogen dihasilkan dari aktivasi sel imun, peradangan, stress mental, latihan yang berlebihan, iskemia, infeksi, kanker, penuaan. Radikal bebas eksogen merupakan hasil dari polusi udara dan air, asap rokok, alkohol, logam berat atau logam transisi (Cd, Hg, Pb, Fe, As), obat-obatan tertentu (cyclosporine, tacrolimus, gentamisin, bleomycin), pelarut industri, memasak (daging asap, minyak yang digunakan, lemak), radiasi. Setelah penetrasi ke dalam tubuh dengan rute yang berbeda, senyawa eksogen ini akan membusuk atau dimetabolisme menjadi radikal bebas (Pham-Huy *et al.*, 2008).

## 2.4 Peroksidasi Lipid

### 2.4.1 Definisi peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid merupakan proses yang terjadi ketika radikal bebas  $OH\bullet$  berinteraksi dengan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) pada membran sel dan lipoprotein pada plasma. Radikal bebas tersebut "mencuri" elektron dari membran lipid sehingga menimbulkan kerusakan sel. Berbagai penyakit yang disebabkan oleh peroksidasi ini adalah kanker,

penyakit inflamasi, aterosklerosis, dan penuaan. Selain itu, radikal bebas ( $\text{LOO}\cdot$ ,  $\text{LO}\cdot$ ,  $\text{OH}\cdot$ ) yang diproduksi ketika peroksidasi dari asam lemak menyebabkan kerusakan jaringan. Di sisi lain, peroksidasi lipid juga dapat didefinisikan sebagai reaksi berantai yang memproduksi radikal bebas secara kontinyu atau terus menerus dan meninisiasi peroksidase lebih lanjut. Hasil akhir dari proses peroksidasi lipid antara lain berupa aldehid dan hidrokarbon. Peningkatan produksi radikal bebas akan menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid (Winarsi, 2007).

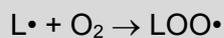
#### 2.4.2 Mekanisme Peroksidasi Lipid

Secara umum, proses peroksidasi lipid sebagai pembentuk radikal bebas terjadi melalui mekanisme sebagai berikut:

##### 1. Inisiasi



##### 2. Propagasi



##### 3. Terminasi



Peroksidasi lipid merupakan reaksi berantai dengan dampak merugikan karena prekursor molekuler dalam tahap inisiasi biasanya berupa hidroperoksida ROOH. Proses ini dapat dikendalikan dan dikurangi dengan

penggunaan antioksidan baik manusia dalam aktivitasnya maupun alam (Murray, 2007).

Pada tahap awal reaksi terjadi pelepasan hidrogen dari asam lemak tidak jenuh sehingga terbentuk radikal alkil yang terjadi karena adanya inisiator (panas, oksigen aktif, logam atau cahaya). Pada keadaan normal radikal alkil cepat bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksil dimana radikal peroksil ini bereaksi lebih lanjut dengan asam lemak tidak jenuh membentuk hidroperoksida dengan radikal alkil, kemudian radikal alkil yang terbentuk ini bereaksi dengan oksigen. Reaksi autoksidasi ini adalah reaksi berantai radikal bebas. Salah satu hasil produk degradasi LOOH adalah malondialdehid (MDA). Malondialdehid (MDA) secara luas banyak digunakan sebagai salah satu indikator peroksidasi lipid yang dapat ditentukan dalam suatu pengukuran dengan menggunakan asam tiobarbiturat. Metode pengukuran ini disebut *TBA-reactant* substansi (TBARs) (Winarsih, 2007).

## 2.5 Malondialdehyde

*Malondialdehyde* (MDA) adalah senyawa aldehida yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid di dalam tubuh (Winarsih, 2007). Senyawa ini memiliki tiga rantai karbon, dengan rumus molekul  $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$ . *Malondialdehyde* (MDA) juga merupakan produk dekomposisi dari asam amino, karbohidrat kompleks, pentose dan heksosa. *Malondialdehyde* (MDA) dapat terbentuk jika *Reactive Oxygen Species* (ROS) bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak. Peroksidasi lemak tersebut

akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan pada membran sel (Yunus, 2001).

Banyak sekali bukti-bukti yang mengatakan bahwa *Reactive Oxygen Species* (ROS) mempunyai peran yang signifikan terhadap munculnya berbagai penyakit di hati (Jaeschke, 2011). Pada kasus fibrosis hati, ketika sel jaringan di hati mengalami injuri, terjadi rekrutmen dari sel-sel inflamasi dan sel kupffer. Dewasa ini, terdapat bukti yang berkembang jika sel kupffer yang berinteraksi dengan *newly recruited* dari monocyte dan neutrophil akan menimbulkan banyak kerusakan pada hati melalui berbagai proses (Jaeschke, 2011). Salah satu proses yang dapat menyebabkan kerusakan hati tersebut adalah pembentukan dari *Reactive Oxygen Species* (ROS). Marker dari ROS yang paling bisa dikenali adalah *malondialdehyde* (MDA). *Malondialdehyde* (MDA) adalah salah satu produk final dari peroksidasi asam lemak yang tidak tersaturasi dan bertanggung jawab pada kerusakan sel membran (Pallavi *et al.*, 2012 ). MDA nanti, bersama dengan marker-marker lain seperti IL-17 dan TGF  $\beta$ , akan mengaktifkan *Hepatic Stellate Cell* (HSC) yang diam. *Hepatic Stellate Cell* yang aktif ini nanti akan merangsang miofibroblas dan produksi matriks ekstra seluler yang akhirnya dapat menyebabkan terjadinya fibrosis hati. MDA jaringan ini nantinya akan ikut tersirkulasi dalam darah dan akan meningkatkan kadar MDA dalam plasma/serum. Eliminasi MDA dari sirkulasi dengan bantuan enzim aldehid dehydrogenase dan thiokinasi yang terjadi di hepar berlangsung dalam waktu 2 jam pada tikus, namun 10-30% melekat semi permanen pada protein dan dieliminasi dalam waktu 12 jam (Halliwell dan Chirico, 1993).

## 2.6 Kurkumin

### 2.6.1 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)

### 2.6.2 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 Abdull, 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- $\kappa$ B, suatu faktor transkripsi penting yang berperan dalam mengatur aktivitas seluler, khususnya yang berhubungan dengan mekanisme stress dan injuri. NF- $\kappa$ 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 CCl<sub>4</sub>, secara signifikan mengurangi aktivitas serum aspartat aminotransferasi, 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- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ . Selain itu, kurkumin juga dilaporkan dapat menghambat aktivasi sel stellata hati (HSC) dengan meningkatkan kadar PPAR- $\gamma$  (Fu *et al.*, 2008).