

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit hati merupakan salah satu penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan, baik di negara maju maupun di negara berkembang. Penyakit hati yang dapat menyebabkan fibrosis hati adalah sindroma metabolik, kolestasis, alkohol, infeksi virus hepatitis terutama hepatitis B (HBV), dan Hepatitis C (HCV). Infeksi virus Hepatitis B dan Hepatitis C merupakan penyebab penting fibrosis hati (Bataller, 2005).

Prevalensi fibrosis hati secara pasti belum diketahui, sehingga didapatkan dari prevalensi sirosis hati (Carter, 2013). Berdasarkan data WHO (2007), penyakit hati kronik dan sirosis hati merupakan penyebab kematian kedelapan belas di dunia, dengan prevalensi 1,3% atau sebanyak 800.000 kasus. Prevalensi sirosis hati di Amerika Serikat dengan jumlah 29.1659 (1,2%), di Australia sebesar 2% dan di Jepang sebesar 2,7%, sedangkan prevalensi sirosis hati di Indonesia sebesar 1,7% diperkirakan lebih dari tujuh juta penduduk Indonesia terinfeksi sirosis hati.

Fibrosis hati merupakan gambaran yang khas dari penyakit hati kronik berupa terbentuknya jaringan ikat yang terjadi sebagai respon terhadap cedera hati yang dapat disebabkan oleh infeksi virus, ketergantungan alkohol, nonalkoholik steatohepatitis, dan penyebab lainnya. Fibrosis hati terjadi akibat akumulasi protein *Extracellular Matrix* (ECM) yang menyebabkan gangguan arsitektur hati, terbentuknya jaringan ikat fibrous dan mengakibatkan berkembangnya nodul. Apabila nodul sudah terbentuk maka keadaan ini disebut

sirosis hati. Hal ini merupakan kelanjutan fibrosis hati yang progresif dengan gambaran hampir semua penyakit hati kronik (Brenner, 2005).

Pada fibrosis hati ditandai dengan aktivasi seluler dari *Hepatic Stellate cell* (HSC) dan mediatornya. HSC pada hati yang luka akan mengaktifasi Th17 yang memproduksi beberapa sitokin, terutama IL-17 atau IL-17A. IL-17 akan mengaktifasi beberapa jenis sel untuk memproduksi sitokin proinflamasi, kemokin, *Nitric Oxide Synthase-2 (NOS-2)*, *Metallo Proteinase (Matrix Metalloproteinase [MMP]3)*, dan *Colony Stimulating Factor*. Pengaktifasian sel-sel tersebut akan menyebabkan terjadinya rekrutmen granulosit yang memiliki peran penting dalam perlindungan terhadap bakteri ekstraseluler, rekrutmen makrofag, inflamasi kronis, serta mengaktifkan *Hepatic Stellate Cell* (HSC) (Romagnani, 2008). Aktivasi HSC merupakan proses penting dalam terjadinya fibrosis hati, dimana IL-17 menyebabkan fibrosis dengan mengaktifasi HSC, selain mengeluarkan faktor-faktor fibrosis lainnya (Wang *et al.*, 2010).

Fibrosis hati bersifat asimtomatik, tetapi perlu adanya penanganan secara dini agar tidak berkembang menjadi sirosis hati yang irreversibel. Regresi spontan atau reversibilitas pada fibrosis hasil dari bukti yang diperoleh dari percobaan dengan tikus fibrosis yang mengalami penurunan kerusakan hati setelah diberikan pengobatan dengan antifibrotik. Analisis dari beberapa hasil penelitian yaitu terdapat tingkatan variabel regresi fibrosis pada sirosis tetapi tidak dapat mengembalikan secara sempurna sirosis tersebut (Ismail, 2009).

Fibrosis hati menjadi problem utama yang dapat menyebabkan morbiditas pada penyakit hati kronis. Penentuan derajat fibrosis diperlukan untuk memberikan pengobatan sejak dini. Selama ini, cara untuk menentukan derajat fibrosis pada pasien dengan melakukan tindakan invasif yaitu biopsi hati. Namun,

biopsi hati dapat menimbulkan rasa nyeri dan perdarahan. Sehingga, untuk tindakan non invasif salah satu pilihan pengobatan dengan pemberian hepatoprotektor (Fitz, 2003). Hepatoprotektor adalah suatu senyawa obat yang memberikan perlindungan pada hati dari kerusakan yang ditimbulkan oleh racun, obat, dan lain-lain. Penatalaksanaan dengan hepatoprotektor saat ini sudah sering dilakukan dan obat golongan hepatoprotektor sudah banyak beredar di Indonesia. Penggunaan hepatoprotektor bertujuan untuk menjaga fungsi sel-sel hati dan membantu mempercepat penyembuhan (Wijayati, 2002).

Salah satu contoh zat hepatoprotektor yang digunakan dalam medis adalah zat pewarna kuning yang terkandung dalam rimpang *Curcuma longa Linn* (*Zingiberaceae*) yaitu kurkumin. Mekanisme hepatoprotektif ini terjadi karena antioksidan pada kurkumin mampu menangkap ion superoksida radikal (O_2^-) dan memutus rantai antar ion superoksida, sehingga dapat mencegah kerusakan sel hepar, menekan proses inflamasi yang diharapkan ekspresi sitokin proinflamasi sebagai marker fibrosis hati dapat menurun (Rivera *et al.*, 2009).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh lama pemberian kurkumin terhadap penurunan ekspresi IL-17 jaringan hati tikus model fibrosis akibat paparan CCl_4 pada beberapa rentang waktu.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah lama pemberian kurkumin pada fibrosis hati berhubungan dengan penurunan ekspresi IL-17 jaringan hati?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh lama pemberian kurkumin pada tikus model fibrosis yang diinduksi CCl_4 terhadap penurunan IL-17.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengamati ekspresi IL-17 jaringan hati pada tikus model fibrosis dengan kurkumin atau tidak dengan kurkumin.
2. Menghitung korelasi ekspresi IL-17 terhadap lama pemberian kurkumin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Untuk mengetahui peran IL-17 pada perbaikan fibrosis hati.
2. Untuk mengetahui peran kurkumin pada perbaikan fibrosis hati.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Untuk mengetahui manfaat kurkumin sebagai anti fibrosis.
2. Untuk mengetahui manfaat kurkumin pada perbaikan fibrosis hati.