

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut data WHO pada tahun 2008 fibrosis hepar adalah salah satu masalah kesehatan utama di dunia yang menyebabkan sekitar 1,5 juta kematian per tahun. Kematian ini diakibatkan karena stadium akhir dari fibrosis seperti sirosis hati dan kanker liver (Naveau, 2009). Di Indonesia, fibrosis hepar merupakan masalah kesehatan yang mendapatkan perhatian lebih oleh masyarakat karena sebagian besar pasien datang ke rumah sakit sudah dalam stadium akhir dan kemungkinan besar mengalami kematian. Fiona *et al* (2007) mengatakan bahwa, jika fibrosis hepar tidak mendapat pengobatan yang tepat maka sangat rentan mengalami gangguan yang cukup serius salah satunya kanker liver. Kanker liver masih menjadi penyebab utama kematian di dunia, yaitu sebanyak 700ribu kematian setiap tahunnya (WHO, 2008). Sedangkan di Indonesia, kanker liver menempati urutan ke-5 terbanyak. Penyakit ini membunuh lebih dari 1 juta orang setiap tahunnya (Rasyid, 2006).

Pada proses perjalanan penyakitnya, terjadi aktivasi dari HSCs (*Hepatic Stellate Cells*) akibat dari adanya cedera serta inflamasi pada hepar. Aktivasi ini menyebabkan perubahan HSCs menjadi sel miofibroblas yang akan memproduksi jaringan ikat kolagen tipe I yang

menyebabkan terakumulasinya jaringan matriks ekstraseluler (ECM) pada hepar dan akhirnya menyebabkan fibrosis (Yang *et al.*, 2010). Hepar yang mengalami fibrosis akan mengalami penimbunan terus menerus oleh kolagen sehingga hepar akan tampak penuh jaringan parut, berlemak, berwarna kuning jingga dan hepar menjadi berkerut dan keras, sehingga hal inilah yang menyebabkan terjadinya peningkatan masa hepar pada fibrosis (Suhaemi, 2002). Secara Patologis, fibrosis hati ditandai dengan akumulasi matriks ekstraseluler (ECM) yang disebabkan oleh konsumsi alkohol, virus, infeksi atau racun kimia. Matriks metalloproteinase (MMPs) enzim kunci yang bertanggung jawab untuk mendegradasi semua komponen protein ECM. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa aktivitas enzim SGPT diubah selama proses fibrogenesis dan fibrinolisis (Liang *et al.*, 2000).

Matrix metalloproteinases (MMPs) atau *matrixin* merupakan *zinc dependent endopeptidase* yang merupakan protein utama yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler. SGPT adalah matriks yang memiliki peranan penting yang memainkan dua peran yang berbeda dalam fibrosis hati. Peranan yang pertama adalah matriks *metalloproteinase-2* (MMP-2) dan *Matrix metalloproteinase-9* (SGPT)(92-Kd *Type IV collagenase/gelatinase B*) menghambat kolagen tipe IV pada membran basal yang merupakan komponen utama dari matrik ekstraseluler, yang dilaporkan berhubungan dengan invasi dan berbahaya bagi lingkungan banyak sel, sehingga menyebabkan aktivasi sel stellata

hati (HSCs). Peran yang kedua adalah menghambat kolagenase interstitial pada fibrosis hati dengan cara menurunkan kolagen pada interstitial (Atkinson *et al.*, 2001).

Di Indonesia, terapi sirosis hepar yang diberikan pada pasien belum memenuhi standar terapi. Penelitian yang dilakukan oleh Oktaviani (2007) menyebutkan bahwa obat-obatan yang dipakai untuk sirosis hepar seperti propranolol dan lansoprazol ternyata justru memperberat kerja hepar. Saat mencapai tahap sirosis, transplantasi hepar merupakan terapi yang paling efektif untuk penderita. Akan tetapi, sangat sedikit sekali organ donor yang sesuai dengan penderita dan seringkali terjadi komplikasi dari transplantasi akibat pemakaian immunosupresan dalam jangka waktu yang lama (Wright, 2002). Untuk itulah pengembangan terapi fibrosis hepar ini sangatlah penting guna mengurangi angka morbiditas, mortalitas, dan kebutuhan akan transplantasi hepar (Iredale, 2007). Di masa mendatang, menempatkan HSCs (*Hepatic Stellate Cells*) sebagai target pengobatan dan mediator fibrogenetik melalui proses regenerasi hepar merupakan terapi utama untuk fibrosis hepar ini (Nurjanah, 2007). **Karena itulah, diperlukan suatu inovasi baru untuk terapi fibrosis hepar yang lebih aman dan alami. Terapi menggunakan bahan-bahan alami di Indonesia banyak mendapat perhatian. Disamping karena efek sampingnya yang minimal, harganya pun bisa dijangkau oleh semua kalangan, terutama mereka dari kalangan ekonomi menengah kebawah.**

Kacang tanah (*Arachis hypogaea L.*) adalah salah satu jenis tanaman semak tahunan yang berasal dari Brazil, Amerika Selatan. Kacang tanah banyak digunakan oleh masyarakat sebagai bahan pangan. Di bidang industri kacang tanah digunakan sebagai bahan untuk membuat keju, mentega, sabun, dan minyak goreng. Daunnya dimanfaatkan untuk dikonsumsi, pakan ternak, atau pupuk hijau. Sementara itu, kulit kacang sendiri dibuang dan dianggap sebagai limbah yang tidak bermanfaat (Consultative Group on International Agricultural Research, 2004). Kulit kacang tanah ternyata banyak mengandung flavonoid. Kandungan terbesar dari flavonoid itu adalah luteolin (*3',4',5,7-tetrahydroxyflavone*). Luteolin berperan sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker. Dalam suatu penelitian, telah dibuktikan bahwa dalam perkembangan fibrosis hepar, luteolin mampu menginduksi kadar dari SGPT dan MT I/II yang akan mendegradasi tumpukan matriks ekstraseluler dan memicu regenerasi jaringan hepar (Domitrović *et al.*, 2009). Selain itu, luteolin juga mampu menghambat TGF- β 1, kadar α -SMA, dan kolagen tipe 1 yang mengindikasikan penurunan aktivasi HSC dan penghambatan proses fibrogenesis (Chen *et al.*, 2010).

Berdasarkan latar belakang itulah, maka perlu dilakukan pembuktian lebih lanjut mengenai bagaimanakah peran luteolin dari kulit kacang tanah (*Arachis hypogaea L.*) sebagai terapi degradasi fibrosis hepar berdasarkan kedokteran regeneratif dalam upaya penurunan angka

kejadian fibrosis hepar. Penelitian ini juga memiliki potensi untuk menjadi penelitian terapi fibrosis hepar pertama di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak kulit kacang tanah (*Arachis hypogea L*) memiliki efek terhadap regenerasi hepar pada mencit yang dipapar CCL4 dengan indikator kadar SGPT?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji efektifitas antara ekstrak kulit kacang tanah (*aracis hypogea L*) dalam pencegahan fibrosis hati.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit kacang tanah (*Arachis hypogea L*) terhadap regenerasi hepar pada mencit yang dipapar CCL4 dengan indikator penurunan kadar SGPT.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat dijadikan sebagai landasan dan tambahan ilmu pengetahuan dalam bidang penelitian pemanfaatan bahan alam kulit kacang tanah untuk terapi fibrosis hepar.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai informasi tambahan di kalangan perindustrian obat

tentang efektivitas luteolin dalam bentuk ekstrak sebagai terapi berbasis alam untuk fibrosis hepar.