

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Fibrosis Hepar*

2.1.1 Definisi fibrosis hepar

Fibrosis hati merupakan akumulasi berlebih protein matriks ekstraseluler termasuk kolagen yang terjadi pada kebanyakan penyakit hati kronis dan merupakan respon penyembuhan luka yang reversibel, ditandai dengan adanya akumulasi matriks ekstraseluler (MES) atau jaringan parut yang terjadi setelah penyakit hati kronis yang tidak bersifat *self-limited* (Rasyid, 2006). Pada fibrosis hati terbentuknya jaringan ikat yang terjadi sebagai respon terhadap cedera hati, diawali oleh cedera hati kronis ditandai oleh aktivasi Hepatic Stellate Cells (HSC) dan produksi berlebih komponen Matriks Ekstraseluler (MES) (Bataller, 2005). Penumpukan protein matriks ekstraseluler yang berlebihan akan menyebabkan gangguan arsitektur hati, terbentuk jaringan ikat yang diikuti regenerasi sel hepatosit. Bila fibrosis berjalan secara progresif, dapat menyebabkan sirosis hati (Yang Jong In, 2011).

Penentuan derajat fibrosis mempunyai peranan penting dalam hepatologi karena pada umumnya penyakit hati kronis berkembang menjadi fibrosis dan dapat berakhir menjadi sirosis. Selain penting untuk prognosis, penentuan derajat fibrosis hati dapat mengungkapkan riwayat alamiah penyakit dan faktor faktor resiko yang berkaitan dengan progresifitas penyakit untuk dijadikan panduan variasi terapi antifibrotik. Patogenesis fibrosis hati merupakan proses yang sangat kompleks yang melibatkan sel stellata hati (HSC) sebagai sel

utama, sel kupffer, leukosit, berbagai mediator, sitokin, faktor pertumbuhan dan penghambat, serta berbagai jenis kolagen (Seelinger, 2008)

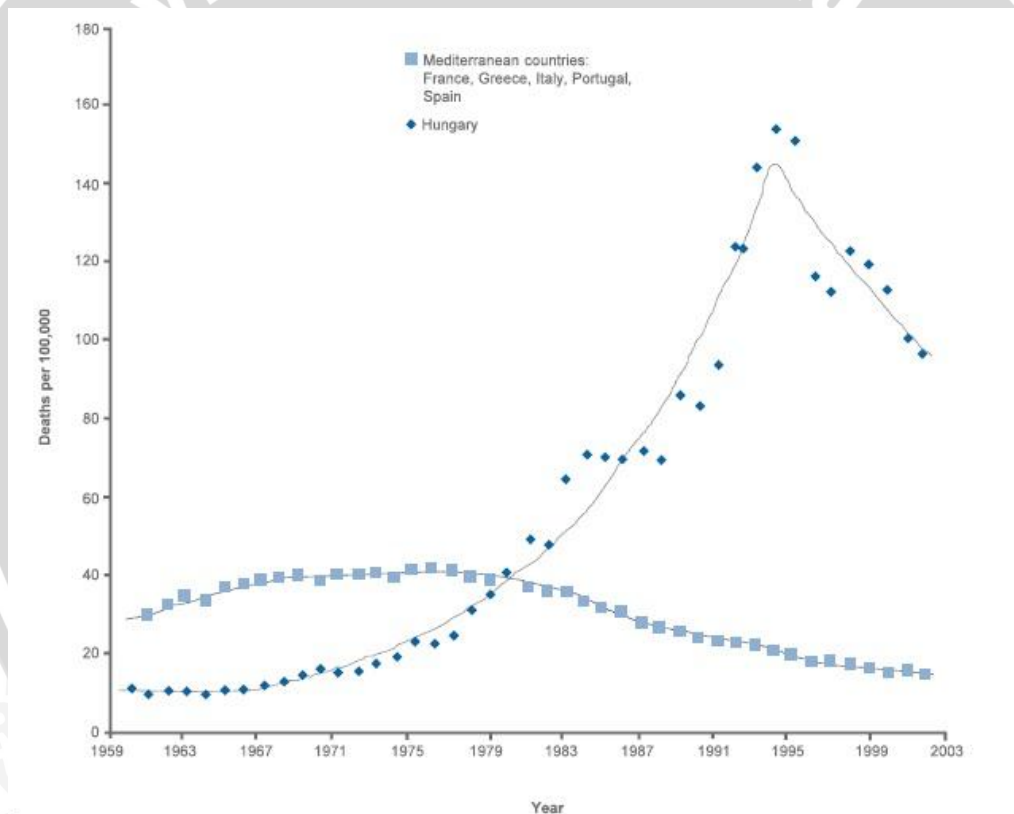
2.1.2 Epidemiologi Fibrosis

Manifestasi klinis fibrosis sangat beragam dan tidak spesifik. Fibrosis dapat muncul sebagai asimtomatik hingga menunjukkan gejala gagal ginjal. Sebanyak 40% dari total penderita sirosis tidak memiliki gejala, sedangkan penyakitnya terus berlanjut hingga tingkat yang berat. Ketika sudah masuk tahap sirosis, harapan hidup pasien selama 5 tahun sebesar 50% (Rockey, 2006). Dan jika sudah menjadi carcinoma, angka harapan hidup selama 5 tahun hanya sebesar 5% (EASL, 2013).

Sirosis menjangkit ratusan juta orang di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, sirosis merupakan penyakit non-neoplasma golongan sistem pencernaan yang menyebabkan kematian terbanyak. Setiap tahun sebanyak 30000 orang meninggal akibat sirosis hepar. Di luar itu, terdapat 10000 orang yang meninggal akibat kanker liver yang merupakan karsinoma lanjutan dari sirosis (Rockey, 2006). Di negara berkembang, virus hepatitis merupakan penyebab terbanyak sirosis hepar. Sedangkan di negara maju penyebab sirosis hepar adalah Alcoholic Liver Disease (ALD), Hepatitis C Virus (HCV), dan Non-Alcoholic Steato Hepatitis (NASH) (Gunnarsdottir, 2008).

Hipertensi Portal adalah komplikasi paling umum sekaligus paling banyak menyebabkan kematian pada kasus sirosis hepar. Konsekuensi dari komplikasi ini adalah timbulnya varices gastroesofagal, asites, gagal ginjal, ensefalopati, dan sindrom hepatopulmonal. Sebanyak 80% pasien dengan hepato-carcinoma (kanker hepar) menderita penyakit dasar sirosis (Gunnarsdottir, 2008).

Berdasarkan data WHO, penyakit ini menjadi penyebab 170.000 kematian per tahun di Eropa. Angka ini di luar prevalensi karsinoma hepar yang merupakan komplikasi end-stage. WHO mencatat terdapat 47.000 kematian akibat karsinoma hepar di seluruh Eropa setiap tahun. Di Inggris, telah terjadi peningkatan jumlah penderita sebesar 50% antara tahun 1992 sampai 2001. Sedangkan di Eropa utara, terdapat peningkatan jumlah kematian akibat penyakit ini sebesar 100% (EASL, 2013). Berikut adalah grafik jumlah kematian akibat sirosis di negara-negara mediterania :



Gambar 1. Jumlah kematian akibat sirosis di negara-negara mediterania (Blachier, 2013)

2.1.4 Etiologi fibrosis hepar

Transformasi sel normal menjadi sel yang fibrotik merupakan proses yang sangat rumit. Terdapat interaksi antara HSC dengan sel-sel parenkimal, sitokin,

growth factor, berbagai protease matriks beserta inhibitornya dan MES. Faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya fibrosis hati (Friedman, 2003):

1. Cedera hati
2. Inflamasi yang ditandai oleh :
 - a. Infiltrasi dan aktivasi dari berbagai sel seperti : netrofil, limfosit, trombosit dan sel-sel endotelial, termasuk sel kupffer.
 - b. Pelepasan berbagai mediator, sitokin, *growth factor*, proteinase berikut inhibitornya dan beberapa jenis substansi toksik seperti *reactive oxygen spesies* (ROS) dan *peroksida lipid*.
3. Aktivasi dan migrasi sel HSC ke daerah yang mengalami cedera.
4. Perubahan jumlah dan komposisi MES akibat pengaruh HSC serta pengaruh berbagai sel, mediator dan faktor pertumbuhan.
5. Inaktivasi HSC, apoptosis serta hambatan apoptosis oleh berbagai komponen yang terlibat dalam perubahan MES.

2.1.5 Patogenesis dan Patologi

Fibrosis hepar berkembang sebagai respon penyembuhan terhadap semua penyebab cedera hepar kronik. Namun, pada akhirnya fibrosis ini dapat menyebabkan masalah-masalah klinis yang berkaitan dengan progresifitas hipertensi portal dan kegagalan hepar. Terjadinya fibrosis hepar diawali dari terjadinya cedera pada hepar akibat beberapa penyebab. Saat hepar mengalami cedera, maka akan terpicu respon imun tubuh untuk mengatasi kerusakan tersebut agar tidak semakin parah (Friedman, 2003 & Bataller, 2005).

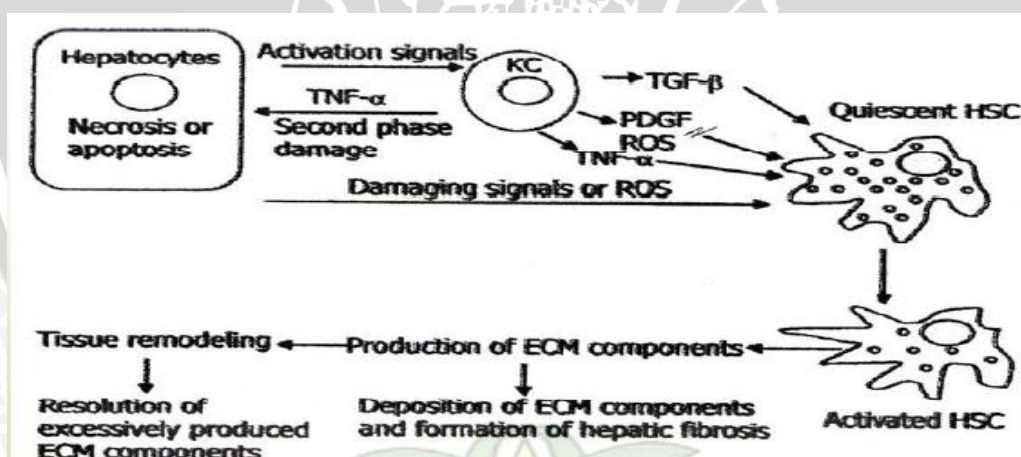
Fibrosis hati terjadi dalam beberapa tahap. Jika hepatosit yang rusak mati, diantaranya akan terjadi kebocoran enzim lisosom dan pelepasan sitokin

dari matriks ekstrasel. Sitokin ini bersama dengan debris sel yang mati akan mengaktifkan sel kupffer di sinusoid hati dan menarik sel inflamasi (granulosit, limfosit dan monosit). Berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin kemudian dilepaskan dari sel kupffer dan dari sel inflamasi yang terlibat. Faktor pertumbuhan dan sitokin ini selanjutnya akan mengubah sel HSC penyimpan lemak di hati menjadi miofibroblas, mengubah monosit yang bermigrasi menjadi makrofag aktif, dan memicu proliferasi fibroblas (Zang, 2005).

Dari sejumlah sitokin, maka TGF- β 1 memiliki peran utama dalam pembentukan jaringan fibrosa (Bissel *et al.*, 2001). TGF- β 1 memiliki banyak aksi biologi yang berkontribusi terhadap regulasi dari produksi, degradasi, dan akumulasi matriks ekstraseluler, baik secara langsung atau pun tak langsung. TGF- β 1 memiliki peran yang sangat penting dalam proliferasi sel fibrosit yang diikuti dengan kerusakan jaringan hepar (Leask *et al.*, 2004). Pada fibrosis hepar ini, terjadi peningkatan level TGF- β 1 yang pada awalnya merekrut sel-sel inflamasi dan fibroblast ke area cedera dan menstimulasi sel-sel tersebut untuk memproduksi sitokin-sitokin dan matriks ekstraseluler. TGF- β 1 tidak hanya meningkatkan sintesis matriks ekstraseluler, tapi juga menghambat degradasinya dengan cara menstimulasi ekspresi MMP-inhibitor (Ogawa *et al.*, 2004). Dan TGF- β 1 juga menginduksi *Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases-1* (TIMP-1) (Verrecchia *et al.*, 2001). TIMP berkombinasi dengan MMP (*Matrix Metalloproteinases*) dan menekan HSC's ECM-decomposing action, yang menghasilkan peningkatan sintesis matriks ekstraseluler dan penurunan degradasinya. Selain itu regenerasi hepar juga terhambat pada proses fibrosis karena terjadinya penurunan ekspresi metalothioneins I dan II sehingga menghambat semua proses tersebut mampu menghambat degradasi matriks

dan proses regenerasi hepar secara keseluruhan (Cherian dan Kang, 2006).

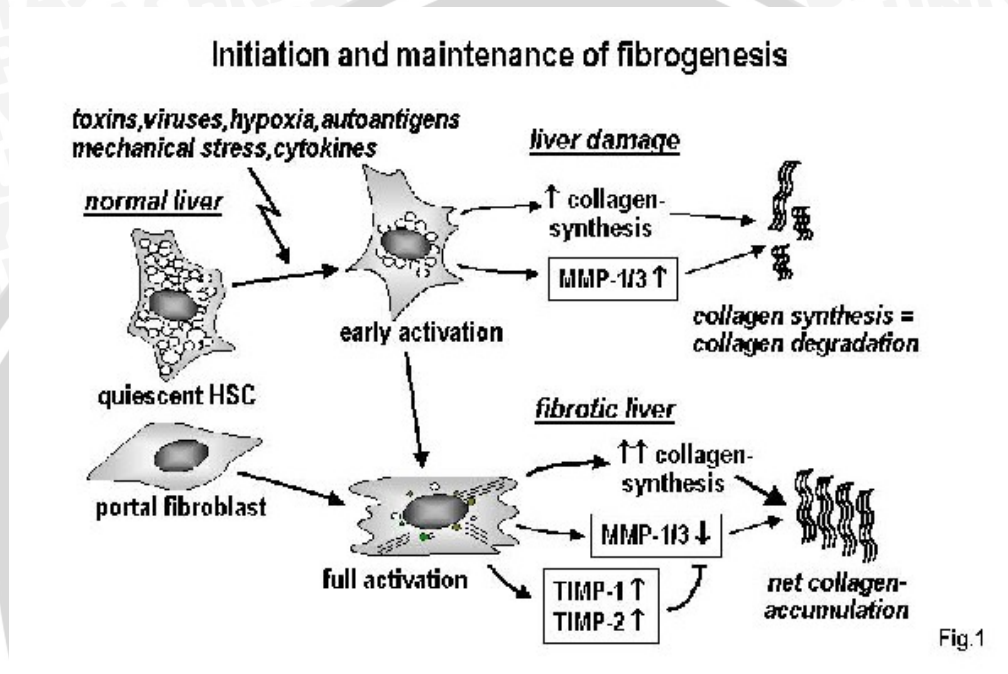
Aksi kemotaktik *transforming growth factor* β (TGF- β) dan protein kemotaktik monosit (MCP-1), yang dilepaskan dari sel HSC (dirangsang oleh *tumor necrosis factor* α (TNF- α), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan interleukin akan memperkuat proses ini, demikian pula dengan sejumlah zat sinyal lainnya. Akibat sejumlah interaksi ini (penjelasan yang lebih rinci belum dipahami sepenuhnya), pembentukan matriks ekstraseluler ditingkatkan oleh miofibroblas dan fibroblas, yang berarti peningkatan penimbunan kolagen (Tipe I, III, IV), proteoglikan (dekorin, biglikan, lumikan, agrekan), dan glikoprotein (fibronektin, laminin, tenaskin dan undulin) di ruang disse. Fibrinolisis glikoprotein di ruang disse menghambat pertukaran zat antara sinusoid darah dan hepatosit, serta meningkatkan resistensi aliran di sinusoid. Terjadinya fibrosis hati diilustrasikan pada gambar 2



Gambar 2. Ilustrasi patogenesis fibrosis hati. (Battaller R., Brenner DA., E Miscellaneous, Overview of liver fibrosis, Textbook of Gastroenterology)

Jumlah matriks yang berlebihan dapat dirusak (mula-mula oleh metaloprotease), dan hepatosit dapat mengalami regenerasi. Jika nekrosis terbatas di pusat lobulus hati, pergantian struktur hati yang sempurna

dimungkinkan terjadi. Namun jika nekrosis telah meluas menembus parenkim perifer lobulus hati, akan terbentuk septa jaringan ikat. Akibatnya, regenerasi fungsional yang sempurna tidak mungkin lagi terjadi dan akan terbentuk nodul yang dikenal dengan sirosis.



Gambar 3. Ilustrasi inisiasi dan maintenance fibrogenesis hati (Safadi R, Friedman SL. Hepatic Fibrosis; Role of hepatic stellata cell activation. MedGenMed 2002)

2.1.6 Aktivasi sel HSC

Terjadinya fibrosis hati dimulai dengan aktivasi HSC yang dibagi dalam beberapa fase, walaupun pada kenyataannya proses ini berlangsung simultan dan tumpang tindih (Leask, 2004).

A. Fase inisiasi

Merupakan fase aktivasi HSC menjadi miofibroblas yang bersifat proliferasif, fibrogenik dan kontraktif. Terjadi induksi cepat terhadap gen HSC akibat rangsangan dari parakrin yang berasal dari sel-sel inflamasi, hepatosit

yang rusak, sel-sel duktus biliaris serta perubahan awal komposisi MES. Perubahan-perubahan tersebut menyebabkan HSC responsif terhadap berbagai sitokin dan stimulasi lokal lainnya (Kumar et al, 2007).

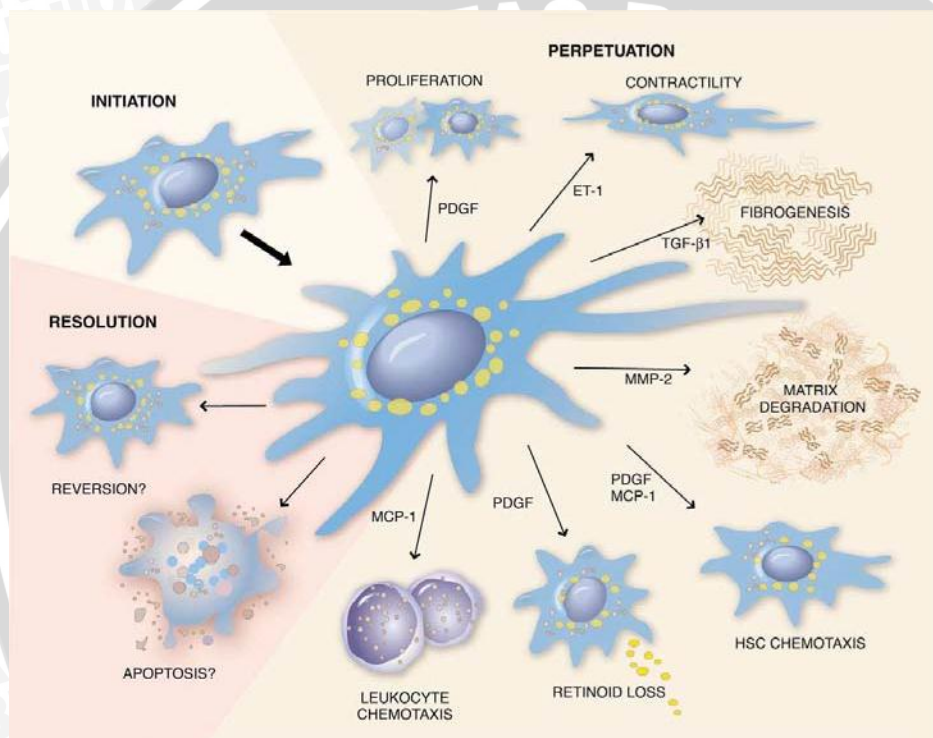
Pada fase inisiasi ini, setelah cedera pada sel hati, terjadi stimulasi parakrin terhadap HSC oleh sel-sel yang berdekatan dengan HSC seperti sel endotelial dan hepatosit serta sel kupffer, platelet dan leukosit yang menginfiltrasi lokal cedera hati. Stimulasi parakrin berupa :

1. Inflamasi akibat pelepasan berbagai sitokin seperti IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 yang terutama di hasilkan oleh limfosit TH2, pelepasan berbagai sitokin, faktor-faktor nekrosis dan interferon yang dihasilkan oleh sel kupffer.
2. Oksidasi, terutama oleh *reactive oxygen* (ROS) dan peroksida lipid yang dihasilkan oleh netrofil dan sel kupffer. Oksidan- oksidan tersebut meningkatkan sintesis kolagen oleh HSC.
3. Pelepasan dan aktivitas berbagai *growth factors* yang terutama dihasilkan oleh sel kupffer yang teraktivasi oleh sel-sel endotelial lainnya.
4. Pengeluaranproteinase
5. Gangguan reseptor HSC. *Peroxisome proliferator activated reseptor* yang terdapat pada reseptor HSC.

B. Fase “pengkekalan” (*perpetuation phase*)

Terjadi respon selular akibat proses inisiasi. Pada fase ini terjadi berbagai reaksi yang menguatkan fenotip sel aktif melalui peningkatan ekspresi berbagai faktor pertumbuhan dan responnya yang merupakan hasil rangsangan autokrin dan parakrin, serta akselerasi remodelling MES. Fase ini sangat dinamis dan

berkesinambungan. Fase pengkekalan ini merupakan hasil stimulasi parakrin dan autokrin, meliputi tahap proliferasi, fibrogenesis, peningkatan kontraktilitas, pelepasan sitokin proinflamasi, kemotaksis, *retinoid loss* dan degradasi matriks. Tahap akhir dari fase pengkekalan adalah degradasi matriks, yang diatur oleh keseimbangan antara *matrix metalloproteinase* (MMP) dan antagonisnya yaitu TIMP (*tissue inhibitor metalloproteinase*) (Highleyman, 2011).



Gambar 4. Aktivasi sel HSC (Friedman SL, Arthur MJ. Reversing hepatic fibrosis. Sci Med, 2002)

Degradasi MES terdiri dari degradasi restoratif yang merusak kelebihan jaringan parut, dan yang menyebabkan degradasi patologik adalah MMP- 2 dan MMP-9 dimana kedua enzim ini merusak kolagen tipe IV, serta membran type metalloproteinase 1 dan 2 (aktivator MMP-2)

C. Fase Resolusi

Pada fase ini jumlah HSC yang aktif berkurang dan integritas jaringan

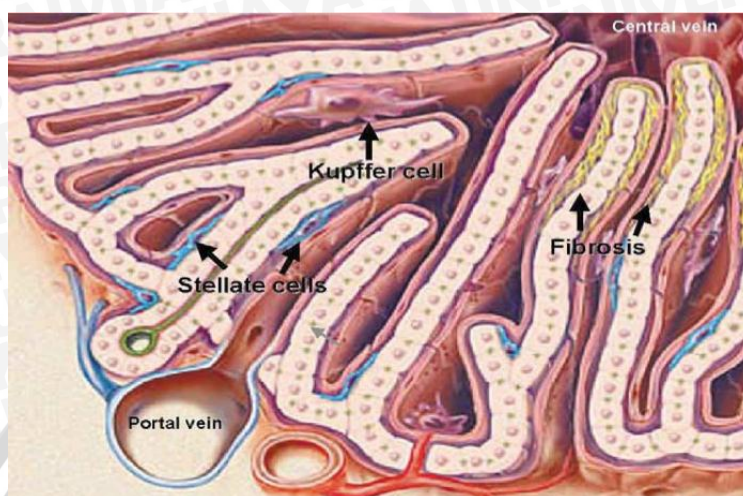
kembali normal. Terjadi 2 keadaan pada fase ini yaitu reversi, dimana terjadi perubahan HSC aktif menjadi inaktif dan apoptosis. Pada cedera hati apoptosis dihambat oleh berbagai faktor dan komponen matriks yang terlihat dalam proses inflamasi, dimana yang berperan penting dalam menghambat apoptosis adalah IGF-1 dan TNF- γ (Hu,2010).

2.1.7 Perubahan Matriks Ekstraseluler

Pada jaringan hati normal terdapat MES yang merupakan kompleks yang terdiri dari tiga group makromolekul yakni kolagen, *glikoprotein* dan proteoglikan. Makromolekul utama adalah group kolagen yang paling dikenal pada fibrosis hati, terdiri dari kolagen interstisial atau fibrillar (kolagen tipe I,III) yang memiliki densitas tinggi dan kolagen membran basal (kolagen tipe IV) yang memiliki densitas rendah di dalam ruang Disse. Kolagen terbanyak pada jaringan hati yang normal adalah kolagen tipe IV. Pada fibrogenesis terjadi peningkatan jumlah MES 3 sampai 8 kali lipat, dimana kolagen tipe I dan tipe III menggantikan kolagen tipe IV (Gow,1993).

Glikoprotein adhesif yang dominan adalah laminin yang membentuk membran basal dan fibronektin yang berperan dalam proses perlekatan, diferensiasi dan migrasi sel. Proteoglikan merupakan protein yang berperan sebagai tulang punggung MES dalam ikatannya dengan glikosaminoglikan. Pada fibrogenesis terjadi peningkatan fibronektin, asam hialuronat, proteoglikan dan berbagai glikokonjugat. Pembentukan jaringan fibrotik terjadi karena sintesis matriks yang berlebihan dan penurunan penguraian matriks. Penguraian matriks tergantung kepada keseimbangan antara enzim-enzim yang melakukan degradasi matriks dan inhibitor enzim-enzim tersebut. Akumulasi MES lebih

sering berawal dari ruang Disse perisinusoid terutama pada metabolic zone 3 di asinus hati (perivenous) menuju fibrosis perisentral (Gow, 1995).



Gambar 5. Arsitektur sinusoidal dan lokasi sel HSC (Friedman SL, Arthur MJ. Reversing hepatic fibrosis. Sci Med, 2002)

2.1.8. Kematian Sel Hati

Struktur dan fungsi hati yang normal tergantung pada keseimbangan antara kematian sel dan regenerasi sel. Kematian sel hati dapat terjadi melalui dua proses, yakni nekrosis dan apoptosis. Pada nekrosis yang merupakan keadaan yang diawali oleh kerusakan sel, terjadi gangguan integritas membran plasma, keluarnya isi sel dan timbulnya respon inflamasi. Respon ini meningkatkan proses penyakit dan mengakibatkan bertambahnya jumlah sel yang mati (Yu, 2003).

Mekanisme apoptosis merupakan respon tubuh untuk menyingkirkan sel yang rusak, berlebihan maupun sel yang sudah tua. Terjadi fragmentasi DNA sedangkan organel sel tetap viabel. Saat dibutuhkan tambahan hepatosit, sel hati yang inaktif dirangsang oleh berbagai mediator termasuk sitokin untuk masuk kedalam fase G1 dari siklus mitosis sel, dimana berbagai faktor pertumbuhan termasuk *nuclear factors* yang merangsang sintesis DNA, keadaan ini disebut

regenerasi. Pada keadaan sirosis hati terjadi regenerasi secara cepat dan berlebihan sehingga nodul nodul beregenerasi. Pada kerusakan hati yang luas, hepatosit dapat dihasilkan oleh sel-sel yang berhubungan dengan duktus biliaris yang disebut dengan sel oval dan dari stromal ekstrahepatik seperti sumsum tulang (Zhou,2008).

2.1.9 Diagnosa Fibrosis Hepar

Dalam praktek klinis , ada tiga metode untuk mengevaluasi fibrosis hati:

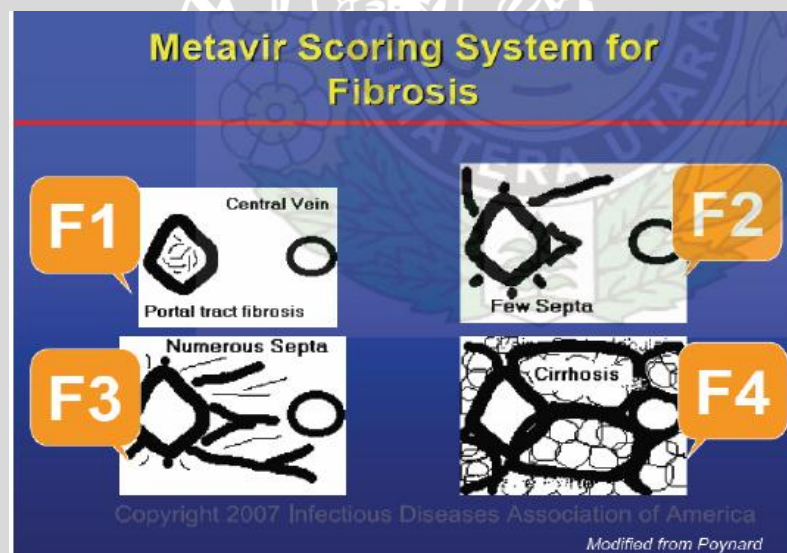
- Biopsi Hati, yang masih dianggap sebagai baku emas
- Penanda serum (*Biochemical markers*)
- Radiologi

2.1.9.1 Biopsi hati

Biopsi hati merupakan tindakan invasif, merupakan metode yang paling akurat dan baku emas untuk menilai derajat fibrosis dan progresifitas sirosis hati, namun pemeriksaan invasif ini memiliki beberapa keterbatasan seperti potensi komplikasi sesudah tindakan, ketidaknyamanan pasien, rasa nyeri , biaya, adanya variasi inter observer dan intra observer dalam melakukan tindakan interpretasi hasil biopsi dan kesalahan dalam pengambilan sampel biopsi (memerlukan keahlian khusus,minimal dievaluasi 4 saluran porta, panjang biopsi 2,5 cm,perbedaan kesulitan tempat pengambilan sampel pada lobus, tingkat kesulitan lebih tinggi pada lobus kiri) (Beeton,2010).

Berbagai sistem skoring telah dipakai untuk menilai stage dari fibrosis, tetapi saat ini yang direkomendasikan adalah skor menurut METAVIR yang diajukan oleh Poynard dkk, yang terdiri dari 5 stage yaitu

- FO (tanpa fibrosis)
- F1 (Fibrosis ringan), ekspansi fibrosis sekitar zona portal atau vena sentral
- F2 (Fibrosis moderat), septa yang meluas sampai ke lobulus hati
- F3 (Fibrosis moderat) disertai bridging fibrosis (portal portal, sentral-sentra, portal sentral).
- F4 (Sirosis) nodulasi parenkimal dikelilingi septa fibrotik dan merusak arsitektur hati.



Gambar 6. Skor Metavir pada fibrosis hati

2.1.9.2 FIBROSCAN

FibroScan (FibroScan, Echosens, Franc) adalah alat yang dapat mengukur kekakuan jaringan, dengan metode *transient elastography*, tehnik yang didasarkan pada kecepatan propagasi gelombang. Elastisitas jaringan dapat diperkirakan berdasarkan kecepatan propagasi dari gelombang. Semakin kaku suatu jaringan, semakin tinggi kecepatan

propagasi gelombang. Hasil pemeriksaan Fibroscan dinyatakan dalam *kilopascal* (kPa). Hasil pengukuran berkisar dari 1,3 kPa sampai 75,4 kPa. Keuntungan dari metode FibroScan adalah kesalahan pengukuran (*sampling error*) lebih kecil, mudah digunakan, tidak membutuhkan anestesi dan rawat inap, tidak nyeri, dan cepat. Kelemahan metode ini antara lain, sulit mengukur kekakuan hati pada orang yang gemuk, tidak mungkin pula dilakukan pada penderita asites atau bila ruang interkostal yang sempit. FibroScan dapat mengevaluasi beberapa penyakit hati antara lain hepatitis B dan C, dan penyakit hati karena alkohol dan NADFL Derajat fibrosis hati berdasarkan hasil FibroScan di bagi atas : F0; Normal (<5 kPa), F1; Mild (5,1 – 9 kPa), F2; Moderate (9,1 – 11 kPa), F3; Severe (11,1 – 14,5), F4; Sirosis (> 14,5 kPa). FibroScan dianggap menjanjikan untuk menggantikan pemeriksaan biopsi yang memiliki banyak kelemahan, akan tetapi teknologi ini relatif masih mahal dan tidak tersedia secara luas, terbatas pada sentra sentra pelayanan tertentu saja (Naveau, 2009).

2.1.9.3. Pemeriksaan laboratorium

Petanda serum meliputi: Petanda Langsung (*direct marker*) dan petanda tidak langsung (*indirect marker*). Petanda langsung mencerminkan pergantian (*turnover*) MES, sedangkan petanda tidak langsung mencerminkan perubahan fungsi hati (Anom, 2010).

2.1.9.3.1 Petanda langsung

Fibrosis hati menyebabkan perubahan secara kualitatif dan kuantitatif MES, dan menggambarkan fibrogenesis dan regresi fibrosis. Petanda langsung terlibat langsung dalam pengendapan

dan penghancuran MES yaitu fibrogenesis dan fibrinolisis, termasuk penandametabolisme matriks seperti sitokin (Anom,2010).

-
- Collagens
 - procollagen I C peptide (PICP)
 - procollagen III N peptide (PIIINP)
 - type IV collagen and its fragments (NC1 and PIVNP)
 - Glycoproteins and polysaccharides
 - hyaluronic acid (HA)
 - laminin
 - tenascin
 - YKL-40
 - Collagenases and their inhibitors
 - metalloproteinases (MMPs)
 - tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)
 - Cytokines
 - TGF- β 1
 - PDGF
-

Gambar 7. *Fibrosis marker*. (Grigorescu M. Noninvasiv biochemical marker of liver fibrosis. J gastrointestin Liver Dis. 2006)

2.1.9.3.2 Petanda Tidak Langsung

1. APRI: Terdiri dari pemeriksaan AST dan jumlah trombosit.
2. Fibrotest: Terdiri dari pemeriksaan-pemeriksaan alfa-2 makroglobulin, alfa-2 globulin, gamma globulin, apolipoprotein A1, Gamma GT, dan bilirubin total. Fibroindeks yang memakai pemeriksaan trombosit, AST, dan gamma globulin.
3. Skor PGA: Terdiri dari kombinasi pengukuran indeks protrombin, GGT dan apolipoprotein A1.
4. PGAA: Kombinasi pengukuran indeks protrombin, GGT, apolipoprotein A1 dan α 2-makroglobulin.
5. FORN: melibatkan jumlah trombosit, umur, kadar kolesterol, dan GGT.
6. ActiTest: meliputi apolipoprotein A1, α 2-makroglobulin dan haptaglobulin.

2.1.9.4 Aspartat aminotransferase (AST)

Aspartat aminotransferase (AST) adalah salah satu enzim aminotransferase atau transaminase, yang dulu dikenal dengan “glutamat-oksaloasetat transaminase” (GOT). Enzim Aspartat aminotransferase mempunyai aktivitas mengkatalisis pemindahan yang reversibel satu gugus amino antara suatu asam amino dengan suatu asam alfa keto. AST terdapat di jantung, hati, dalam otot bergaris, ginjal juga di otak. Didalam hepatosit AST terdapat di dalam sitoplasma dan mitokondria dengan half life di dalam darah 12 – 22 jam. Nilai rujukan AST ; 10 – 38 U/L pada laki-laki dan 10-32 U/L pada perempuan (Ogawa,2004).

Bila sel mengalami cedera, enzim aminotransferase yang dalam keadaan normal berada intrasel akan keluar dari sel dan masuk ke aliran darah. Pada gangguan yang melibatkan hati, kadar AST dan ALT serum secara umum akan naik dan turun secara bersamaan. AST akan dibebaskan dalam jumlah yang lebih besar pada gangguan hati kronis yang disertai kerusakan progresif. Hal ini terjadi karena pada gangguan yang kronis proses inflamasi mendahului proses kerusakan dan kehancuran sel hati yang pada awalnya akan meningkatkan kadar ALT serum, namun kemudian AST akan dilepaskan ke dalam sirkulasi dengan konsentrasi yang lebih tinggi dari ALT oleh karena banyaknya sel hati yang hancur, dimana 80 % konsentrasi AST hepatosit berada di dalam mitokondria (Toth,2012).

2.1.9.5 Trombosit.

Trombosit merupakan komponen darah yang mempunyai fungsi homeostasis. Jumlah trombosit yang ada dalam sirkulasi darah normalnya berada dalam kesetimbangan antara destruksi, dan produksi dalam sum- sum

tulang. Trombositopenia merupakan salah satu kelainan darah yang paling sering ditemukan pada sirosis hati (Chen,2010).

Pengambilan darah pada area yang terpasang jalur intra-vena dapat menurunkan kadar AST. Hemolisis sampel dan Obat-obatan dapat meningkatkan kadar AST : antibiotik (ampisilin, doksisisiklin, narkotika (kodein, morfin). Mekanisme terjadinya trombositopenia ini secara klasik diduga akibat adanya *pooling* dan percepatan penghancuran trombosit akibat pembesaran dan kongesti limpa yang patologis yang disebut hipersplenisme. Namun dari pengalaman klinis, banyak pasien sirosis hati dengan splenomegali memiliki jumlah trombosit normal, sebaliknya banyak di antara mereka mengalami trombositopenia tanpa adanya pembesaran limpa. Sehingga muncul dugaan bahwa ada mekanisme lain dalam patogenesis terjadinya trombositopenia pada sirosis hati (Ogawa,2004).

Trombopoiesis merupakan proses yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti sitokin dan trombopoietin. Trombopoietin merupakan hormon glikoprotein yang dihasilkan oleh hepatosit, sedikit pada ginjal, limpa, paru, sum-sum tulang dan otak. Trombopoietin adalah pengatur utama produksi trombosit. Trombopoietin bekerja dengan cara menstimulasi megakariopoiesis dan maturasi trombosit. Kerusakan hati akan mempengaruhi pembentukan trombopoietin sehingga mengakibatkan gangguan keseimbangan antara destruksi dan produksi trombosit dengan akibat trombositopenia (Iredale,2007).

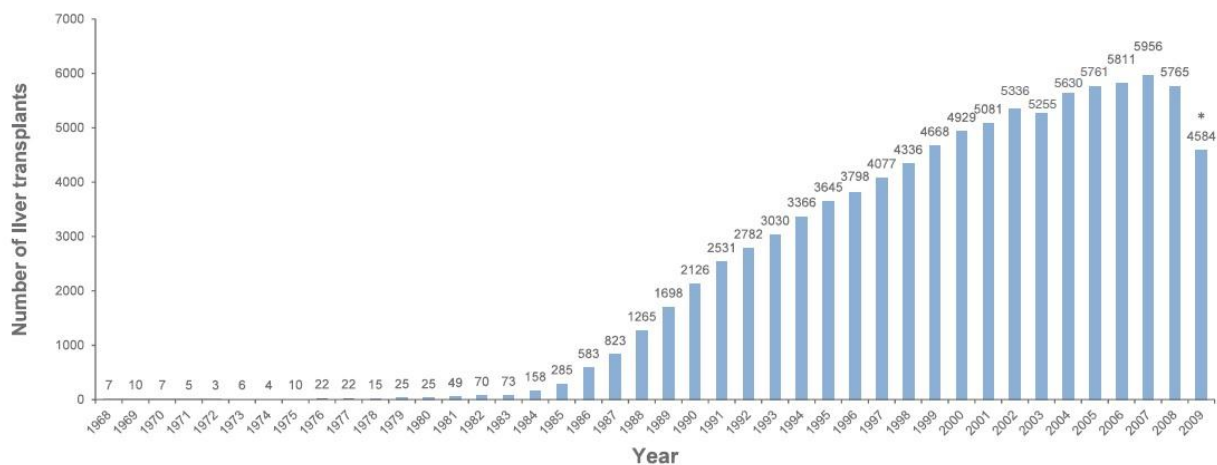
Hal ini dibuktikan oleh Goulis dkk yang melakukan penelitian pada 23 pasien dewasa dengan sirosis hati yang menjalani transplantasi hati dibandingkan dengan 21 pasien normal. Setelah dilakukan transplantasi hati didapatkan peningkatan jumlah trombopoietin dan jumlah trombosit yang

bermakna dibandingkan saat sebelum transplantasi (Rockey,2006).

2.1.10 Pengobatan yang tersedia

Hingga saat ini penatalaksanaan penyakit-penyakit hepar masih difokuskan untuk mengobati penyakit primernya (Rockey, 2006). Pasien dengan fibrosis karena alkohol harus abstain. Fibrosis akibat Virus Hepatitis C diobati dengan antivirus/interferon. Penggunaan jangka panjang nucleoside/nucleotide inhibitor polimerase Virus Hepatitis B telah terbukti mencegah komplikasi liver disease tahap akhir (Schuppan, 2008).

Karena itu belum ada obat yang digunakan secara luas untuk mengobati fibrosis hepar (Anom, 2010). Sehingga satu-satunya penatalaksanaan fibrosis hepar yang paling rasional pada saat ini adalah transplantasi hepar. Jumlah transplantasi hepar di Eropa sangat tinggi. Berikut adalah peningkatan jumlah transplantasi hepar di negara-negara Eropa (EASL, 2013)



Gambar 6. jumlah transplantasi liver sejak 1968 sampai 2009 (EASL, 2013)

2.2 Kulit Kacang Tanah (*arachis hypogeal L*)

2.2.1 Determinasi dan Deskripsi Morfologi

Kacang tanah (*Arachis hypogaea L.*) adalah jenis tanaman leguminosa yang tumbuh tahunan. Kacang tanah merupakan tanaman yang berasal dari Amerika Selatan. Klasifikasi botani dari kacang tanah sebagai berikut (Yarrow, 1999):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivision	: <i>Spermatophyta</i>
Division	: <i>Magnoliophyta</i>
Class	: <i>Magnoliopsida</i>
Subclass	: <i>Rosidae</i>
Family	: <i>Fabaceae</i>
Genus	: <i>Arachis L.</i>
Species	: <i>Arachis hypogaea L.</i>

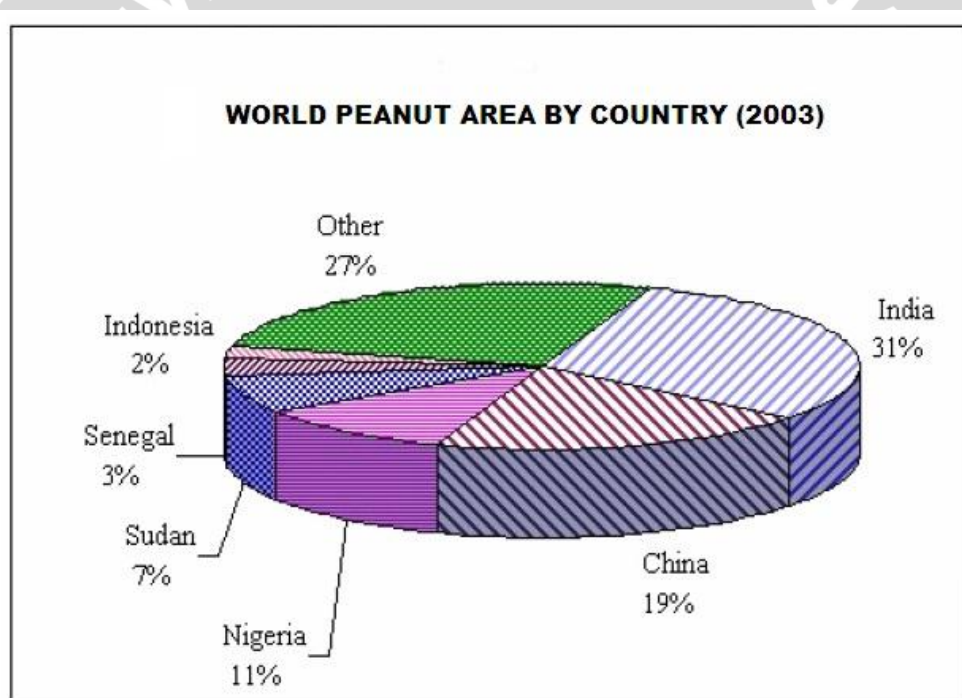


Gambar 1. Kacang Tanah (Tsigbeyet *al.*, 2003)

2.1.2 Epidemiologi Kulit Kacang Tanah

Kacang tanah adalah tanaman pangan urutan ke-13, sumber minyak ke-4, dan sumber protein nabati ke-3 di seluruh dunia. Kacang tanah pertama kali masuk ke Indonesia pada awal abad ke-17. Indonesia adalah penghasil kacang tanah urutan ke-5 terbesar di dunia setelah Cina, India, Nigeria, dan Amerika dengan penghasilan 1,475,000 ton pada tahun 2008 (Consultative Group on International Agricultural Research, 2004).

Kacang tanah (*Arachis hypogea* L) telah tumbuh di Meksiko, Amerika Tengah, dan Amerika Selatan pada era pre-Columbian. Kacang tanah dapat tumbuh di seluruh dunia mulai dari iklim tropis, subtropis, dan dingin antara 40⁰ lintang utara dan 40⁰ lintang selatan. Sebagian besar tanaman ini diproduksi pada daerah dengan curah hujan rata-rata 600-1200mm dan suhu harian rata-rata 20⁰C. Sebanyak 24 juta hektar kacang tanah ditanam di seluruh dunia (Kamburona, 2007). Indonesia merupakan negara keenam dengan tanaman kacang tanah terbesar di dunia (Kamburona, 2007).



Gambar 8. Negara-negara dengan prosentase jumlah penghasil kacang tanah terbesar di dunia (Kamburona, 2007).

2.1.3 Morfologi Tumbuhan Kulit Kacang tanah

Kacang tanah terdiri dari biji, kulit ari (*peanut skins*), dan kulit terluar (*peanut hulls*). Kulit ari kacang tanah kaya akan senyawa antioksidan fenol seperti *chlorogenic*, *caffeic*, *coumarin* dan *ferulic acids*, *epigallocatechin*, *epicatechin*, *catechin galate*, dan *epicatechin galate* (Pin-der, et al., 1992). Beberapa

penelitian membuktikan bahwa luteolin adalah antioksidan terbanyak yang terdapat di dalam kulit kacang tanah, 87,9% pada MEPH setelah radiasi UV selama tiga hari (Gow-Chin dan Pin-Der, 1995). Kandungan ekstrak metanol meningkat sebanding dengan meningkatnya usia kacang tanah tersebut (Maestri, *et al.*, 2006). Ekstrak metanol kulit kacang tanah dengan usia yang berbeda menunjukkan aktivitas antioksidan yang serupa, 92,9 – 94,8% inhibisi peroksidasi asam linoleat (Gow-Chin, 1993).

2.1.5 Kandungan Kimia

De Lucca *et al* (1987) menyatakan bahwa kulit kacang tanah yang selama ini kurang dimanfaatkan oleh masyarakat, ternyata mempunyai beberapa kandungan kimia yang bermanfaat bagi kesehatan. Kandungan kimia dari kulit kacang tanah antara lain luteolin, eriodictyol, dan 5,7-dihydroxychromone (Yuliati, 2010).

2.2.5.1 Luteolin

Luteolin (3',4',5,7-tetrahydroxyflavone) adalah salah satu jenis flavonoid. Luteolin memiliki rumus molekul $C_{15}H_{10}O_6$ dan massa molekul 286,24 g/mol (Seelinger *et al.*, 2008). Molekul ini diabsorpsi dengan baik secara pasif pada jejunum dan ileum. Pada percobaan sebelumnya dengan membandingkan antara luteolin dalam ekstrak kacang tanah dan bentuk bebasnya, luteolin dalam ekstrak kacang tanah terbukti memiliki bioavailabilitas lebih tinggi daripada luteolin murni (Zhou *et al.*, 2008).

Luteolin adalah salah satu antioksidan yang memiliki banyak manfaat. Luteolin dapat menghambat angiogenesis, berpengaruh terhadap apoptosis, mencegah karsinogenesis pada hewan coba. Zat ini berpotensi sebagai

kemopreventif dan kemoterapi melalui modulasi ROS, menghambat topoisomerase I dan II, menurunkan aktivitas NF κ B, dan menghambat aktivitas PKC (Lopez-Lazaro, 2009).

Pada studi in vitro, luteolin mampu menghambat TGF- β 1, ekspresi α -SMA, kolagen tipe 1, dan vimentin pada kultur fibroblast paru – paru tikus (Chen *et al.*, 2010). Selain efek – efek diatas, luteolin juga terbukti mampu meningkatkan aktifitas MMP-9 dan degradasi matriks ekstraseluler melalui inhibisi TIMPs pada jaringan fibrosis (Domitrović *et al.*, 2009). Efek regenerasi dari luteolin dapat diamati melalui induksinya pada metalothioneins I dan II (MT I/II) yang terbukti mampu mendonasikan Zn dan Cu pada metalloenzim dan faktor transkripsi yang berasosiasi pada peningkatan transkripsi, replikasi, diferensiasi dan proliferasi dari hepatosit (Cherian dan Kang, 2006).

