

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Hubungan Kadar IL-17 Serum dan Derajat Fibrosis Hati Tikus

Fibrosis hati merupakan komplikasi klinik pada hampir seluruh penyakit hati kronik (Roger *et al.*, 2007). Injuri yang terjadi secara terus menerus pada parenkim hati, diikuti oleh aktivasi dari sistem imun yang meningkatkan berbagai sitokin proinflamasi dan growth factors, mengarah pada kejadian fibrogenesis pada hati (Baranova *et al.*, 2011).

Dari injuri dan inflamasi yang terjadi pada sel sel hati tersebut, akan mengaktivasi berbagai sel adaptif imunitas tubuh, terutama sel limfosit T CD4+. Sel T CD4+ yang *naive* ini yang akan berdiferensiasi dan memberikan gambaran-gambaran inflamasi selanjutnya.

Diferensiasi dari sel T CD4+ ini dapat menjadi Th 1, Th 2, Treg dan Th17, tergantung pada sitokin utama yang memicu diferensiasi tersebut (Hammerich *et al.*, 2010). Pada diferensiasi sel T CD4+ menjadi sel Th17 diinisiasi oleh aksi dari TGF β , IL-6, dan IL-21 pada tikus, sedangkan pada manusia diinisiasi oleh TGF β , dan IL-23. Sitokin-sitokin ini memicu ekspresi dari *orphan nuclear receptor* (ROR γ t) pada tikus, dan ROR γ c pada manusia, yang diperlukan untuk perkembangan dari Th17 ini menghasilkan berbagai sitokin seperti IL-17, dan IL-22, yang mempunyai efek proinflamasi yang poten. IL-17 yang dihasilkan oleh Th17 inilah yang belakangan ditemukan ikut serta dalam patogenesis fibrosis hati dari keadaan injuri kronik pada hati (Meng *et al.*, 2012).

Dari berbagai penelitian sebelumnya, didapatkan bahwa efek Pro fibrogenik yang kuat oleh IL-17 pada sel sel di hati mempunyai dua mekanisme yaitu, IL-17 sebagai sitokin pro inflamasi, bekerja menstimulasi sel kupffer untuk mengekspresikan sitokin inflamasi lain seperti IL-6, IL-1, IL-23, dan sitokin pro

fibrogenik utama yaitu TGF- β 1 untuk kemudian menghasilkan keadaan inflamasi yang lebih masif lagi di hati. Selain itu, IL-17 juga ikut serta dalam meningkatkan aktivasi dari *Hepatic Stellate cell* (HSC), untuk menjadi *myofibroblast-like cell* yang bersifat fibrogenik. Dalam hal ini, IL-17 berperan dalam mengaktifkan sinyal ERK $\frac{1}{2}$ dan p38, untuk membantu aktivasi dari HSC menjadi miofibroblas yang fibrogenik, melalui *signal transducer and activator of transcription-3* (STAT-3) (Tan *et al.*,2013) (Meng *et al.*, 2012).

Dari dua mekanisme profibrogenik dari IL-17 diatas, dapat diambil kesimpulan bahwa pada keadaan injuri yang kronik pada hati, akan terjadi peningkatan dari kadar IL-17 yang seiring dengan peningkatan aktivasi dari HSC yang merupakan faktor pencetus terjadinya fibrosis pada hati.

Pada penelitian ini, ekspresi dari IL-17 serum ini lah yang kemudian dideteksi melalui pemeriksaan ELISA untuk menggambarkan kadar IL-17 tertentu dari setiap perlakuan, serta membandingkannya dengan berbagai derajat fibrosis hati yang terjadi pada setiap perlakuannya.

Uji One-way ANOVA menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ($p=0,002$) pada kadar IL-17 serum antar kelompok perlakuan. Hal ini mengisyaratkan bahwa ada perbedaan dari kadar IL-17 pada setiap derajat fibrosis hati yang terjadi. Dari hasil analisa *post-hoc test* yang menunjukkan adanya penurunan dari IL-17 serum pada perlakuan 0 minggu ke 2 minggu merupakan sebuah hasil yang harus dianalisa. Seperti yang telah dikemukakan sebelumnya, IL-17 tidak hanya disekresikan oleh sel T CD4+ sebagai sel adaptif imunitas tubuh, namun IL-17 juga dapat disekresikan oleh banyak sel imunitas alami (*Innate Immunity*) lain nya seperti Natular killer sel (NK sel), neutrofil, sel T CD8+, dan Sel T $\gamma\delta$ (Balanesu *et al.*,2012). IL-17 yang dihasilkan oleh sel imunitas alamiah tubuh ini, terutama dihasilkan oleh sel T $\gamma\delta$, akan selalu disekresikan sebagai imunitas pelindung, sebelum terbentuknya sel adaptif imun

yang mensekresikan IL-17, yaitu Th 17, yang membutuhkan waktu dalam diferensiasinya. Namun dari dua mekanisme diatas, terdapat dua fungsi yang berbeda pula dari IL-17 tersebut. Pada IL-17 yang dihasilkan oleh sel imunitas alamiah tubuh, fungsi IL-17 lebih kepada imunitas pelindung yang dapat memperbaiki kerusakan pada sel saat awal injuri terjadi. Namun IL-17 menjadi salah satu mediator inflamasi yang dapat memperberat injuri dan inflamasi yang terjadi, pada saat bereaksi sebagai hasil sekresi dari sel imun adaptif (Hammerich *et al.*,2010) (Cua *et al.*,2010).

Dalam penelitian lain oleh Mills.K (2008) yang menuliskan bahwa, IL-17 sebagai sitokin pro inflamasi yang dapat memicu terjadinya immunopatologi pada keadaan injuri, mempunyai regulasi yang cukup ketat produksinya oleh sitokin-sitokin yang lain. Hal ini dibuktikan dengan adanya INF- γ yang mampu menekan laju produksi dari IL-17 ini dengan cara menstimulasi IL-6 dan TGF- β , atau IL-1 dan IL-23. Dalam konsentrasi yang rendah, IL-6 dan TGF- β atau IL-1 dan IL-23 menstimulasi diferensiasi dari sel T *naïve* menjadi Th-17 dan pada akhirnya akan memproduksi IL-17 dan IL-22. Namun pada konsentrasi yang berlebih, TGF- β dapat menekan ekspresi dari IL-23R dan meningkatkan ekspresi Foxp3 yang dapat menghambat fungsi dari ROR γ t sebagai reseptor diferensiasi Th-17, sehingga menghambat diferensiasi dari Th 17 itu sendiri. Dalam penelitian oleh Hammerich L dkk (2010) yang mendukung teori ini juga disebutkan bahwa, diferensiasi dari sel T menjadi Th 17 membutuhkan aksi kombinasi antara TGF β , IL-6, dan IL-21 pada tikus, atau IL-6 dan IL-21 yang dapat digantikan oleh IL-23 atau IL-1 β pada manusia. Hal ini menjelaskan bahwa jika hanya ada TGF β saja yang bekerja, tanpa ada nya sitokin lain seperti IL-6, yang terjadi adalah induksi Foxp3 dan sel T regulasi, bukan diferensiasi sel Th 17. Hal ini menjelaskan dekatnya hubungan T regulasi dan Th 17 dalam regulasi nya. Sehingga dalam

aktivasi Th 17, dibutuhkan IL-23 atau IL-6 dan IL-21, untuk stabilisasi dan diferensiasi lebih lanjut Sel T menjadi sel Th 17.

Selain beberapa penjelasan di atas, IL-17 yang mengalami penurunan pada perlakuan minggu 0 ke minggu ke-2 ini juga dapat dijelaskan dengan mekanisme pada saat terjadinya injuri pada hati, IL-17 tidak hanya berperan dalam meningkatkan inflamasi yang terjadi, namun juga ikut serta dalam mengaktifkan HSC melalui *signal transducer and activator of transcription-3* (STAT-3) untuk kemudian membantu aktivasi HSC menjadi *myofibroblast-like cell*, dalam rangka melakukan regenerasi terhadap hepatosit akibat injuri yang terjadi, sehingga kadar IL-17 di serum dapat mengalami penurunan (Tan *et al.*,2013).

Kemudian dilihat dari mekanisme terjadinya fibrosis pada hati yang dicetuskan oleh HSC sebagai myofibroblas sel, terjadi *looping*, ataupun siklus dari sitokin-sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh sel Kupffer untuk mengaktifasi HSC, akan kembali di ekspresikan oleh HSC ke sel kupffer berupa sinyal untuk mempertahankan sitokin-sitokin tersebut untuk tetap terjaga dalam keadaan tinggi, sehingga semakin banyak HSC yang aktif, dan terjadinya penumpukan jaringan kolagen pada jaringan hati (Moreira,2007). Dalam jalur yang lain, stimulasi sitokin sitokin hasil sel Kupffer untuk diferensiasi sel T menjadi Th 17 dan memproduksi IL-17 menjadi berkurang, karena terkalahkan dengan mekanisme fibrogenesis HSC yang lebih dominan dan lebih cepat. Hal ini juga dapat menjelaskan hubungan antara IL-17 serum dan derajat fibrosis hati yang terjadi. Sehingga didapatkan adanya hubungan korelasi yang positif atau berbanding lurus dengan nilai $p=0,026$ antara derajat fibrosis hati dengan kadar IL-17 serum, dengan koefisien korelasi yang cukup (0,462), menandakan bahwa IL-17 serum merupakan salah satu marker dari fibrosis pada hati, namun bukan

merupakan marker dominan, sehingga dibutuhkan pemeriksaan tambahan lain, untuk menambah sensitifitas dan spesifisitas nya.

