

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penyakit hati kronis merupakan salah satu penyakit yang masih menjadi masalah serius di bidang kesehatan pada saat ini, bukan saja karena frekuensi kemunculannya yang tinggi, namun tingkat morbiditas dan mortalitas yang ditimbulkan akibat progresifitasnya yang tinggi pun masih menjadi masalah. Penyakit hati kronis diawali dengan adanya inflamasi yang berkepanjangan pada hati, selanjutnya dengan progresifitasnya yang tinggi, sering berlanjut pada fibrosis hati, sirosis hati dan kegagalan pada fungsi hati (Ismail,2011). Fibrosis terjadi hampir pada seluruh penyakit hati kronis dan menjadi faktor yang paling berperan pada terjadinya kegagalan fungsi hati (Salas *et al.*,2007).

Fibrosis hati merupakan respon penyembuhan luka *reversibel* yang ditandai dengan adanya akumulasi berlebih dari matriks ekstra selular atau jaringan parut yang terjadi setelah adanya inflamasi pada hati . Apabila inflamasi terjadi secara akut, sel parenkim beregenerasi dan menggantikan sel yang nekrosis atau apoptosis. Proses ini berkaitan dengan respon inflamasi dan deposisi terbatas pada matriks ekstra seluler. Namun Jika cedera hati menetap, seperti pada penyakit hati kronis, regenerasi hepar gagal dan hepatosit disubstitusi oleh matriks ekstra seluler, termasuk kolagen fibrillar. Matriks ekstra seluler dan faktor faktor inflamasi ini akan tetap terakumulasi, dan akan mengarah pada terjadinya perubahan struktur dari parenkim hati oleh jaringan parut (Anom dan Wibawa,2010). Proses ini dapat mencetuskan terjadinya sirosis hati, yang merupakan akhir dari perjalanan fibrosis hati tadi. Sirosis hati yang di timbulkan oleh fibrosis hati ini memiliki tingkat mortalitas yang tinggi, dan bersifat *irreversible* (Elisabetta *et al*,2011).

Sejak diketahui bahwa fibrosis sebagai problem utama yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada penyakit hati kronis, penentuan derajat fibrosis sangat diperlukan untuk memberikan pengobatan dini dan tepat (Baranova A *et al.*,2011). Sejauh ini diketahui bahwa luas nya fibrosis yang terjadi sangat bervariasi antara individu satu dan yang lainnya. Hal ini diperkirakan dipengaruhi oleh umur saat terjadinya *injury* pada hati, *gender*, dan faktor *exogenous* lainnya (Alfonso *et al.*,2007). Selain itu, fibrosis juga dikaitkan dengan jumlah banyak nya perubahan patologis dan boikimia yang terjadi, yang dapat menimbulkan abnormalitas struktural dan metabolik (Elisabetta *et al.*,2011). Prosedur diagnosis dan derajat dari fibrosis hati yang berkembang selama ini adalah diagnosis histologis terhadap spesimen biopsi hati, dengan menggunakan skor Ishak, skor Metavir, dan sistem *staging* Desmet/Scheuer (Goodman,2007 ). Namun dewasa ini, pendekatan serum marker dengan berbagai parameter hematologi juga dikembangkan untuk mempermudah mengetahui derajat fibrosis hati secara noninvasif, terutama pada pasien yang beresiko tinggi mengalami komplikasi akibat biopsi hati (Anom dan Wibawa,2010). Selain itu, metode pengukuran derajat fibrosis secara non invasif dapat dilakukan berulang kali, sehingga memungkinkan untuk dijadikan salah satu cara monitoring dari fibrosis (Baranova,2011).

Interleukin-17 (IL-17) adalah sitokin pro inflamasi yang disekresikan oleh sel Th 17 yang aktif (Moseley *et al.*, ,2003). IL-17 dikategorikan sebagai sitokin pro inflamasi karena kemampuan dari IL-17 ini untuk memicu ekspresi dari berbagai macam mediator inflamasi ( Witowski J *et al.*,2003). Diferensiasi sel T naif menjadi Th 17 sehingga dapat menghasilkan sitokin proinflamasi IL-17 di perankan oleh IL-6 dan *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) (Abe M *et al.*,2013). Karena hati merupakan sumber utama dari TGF-β dan IL-6, yang merupakan sitokin yang penting dalam diferensiasi Th 17, maka diprediksi adanya kontribusi dari IL-17 terhadap inflamasi di hati (Hammerich *et al.*, 2010).

Namun hal yang tidak kalah menarik dari fakta bahwa keterlibatan IL-17 terhadap inflamasi yang terjadi di hati ini memiliki karakteristik yang sangat beragam, tergantung pada penyebab dan patogenesis terjadinya injuri pada hati (Lafdil *et al.*,2010). Peran yang berbeda dari IL-17 dalam setiap injuri hati dapat dilihat pada penelitian mengenai patogenesis *alcoholic liver disease*, dimana IL-17 sangat berperan dalam terjadinya kerusakan hati, yang ditandai dengan peningkatan yang tajam dari kadar IL-17 pada *alcoholic liver disease*. Sedangkan pada metode injuri hati yang lain, yaitu *Con A-induced T-cell hepatitis*, peran IL-17 masih kontroversi, karena dalam satu penelitian didapatkan hasil yang sama dari derajat kerusakan hati pada tikus dengan defisiensi IL-17 dibandingkan dengan yang tidak, namun dua penelitian lainnya menunjukkan tikus dengan defisiensi IL-17 mempunyai derajat kerusakan yang lebih ringan. (Hammerich *et al.*,2010).

Penelitian lain menemukan bahwa efek dari 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 sehingga dapat 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 ( Tan *et al.*,2013, Meng *et al.*, 2012).

Karbon tetraklorida merupakan hepatotoksin yang sangat poten dan paling sering digunakan dalam penelitian yang membuat kerusakan pada hati. Perinsip utama dari Karbon tetraklorida dalam menginduksi kerusakan hati adalah dengan cara peroksidasi lipid dan menurunkan aktivitas dari antioksidan dan menimbulkan radikal bebas ( kumar *et al.*, 2009). Aktivitas dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) hasil peroksidasi lipid inilah yang memicu terjadinya inflamasi pada hepatosit, dan meningkatkan ekspresi dari sitokin-sitokin pro inflamasi, salah satunya peningkatan Interleukin-17 di hati.

Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan signifikan dari kadar IL-17 serum dengan derajat fibrosis hati pada tikus yang dipapar CCl<sub>4</sub>, sehingga dapat dijadikan marker untuk penentuan fibrosis hati, maka dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai hal tersebut.

### 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah hubungan kadar Interleukin-17 serum dengan derajat fibrosis hati pada tikus yang dipapar dengan karbon tetraklorida ( CCl<sub>4</sub> ) ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui hubungan kadar Interleukin-17 serum dengan derajat fibrosis hati tikus yang diinduksi karbon tertraklorida (CCl<sub>4</sub>).

### 1.4 Manfaat Penelitian

- a. Memberikan informasi mengenai hubungan kadar Interleukin-17 serum dengan derajat fibrosis hati pada tikus yang dipapar dengan karbon tertraklorida (CCl<sub>4</sub>).
- b. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai pedoman atau gambaran awal untuk melakukan penelitian lebih lanjut terhadap Interleukin-17 pada fibrosis hati.
- c. Penentuan kadar Interleukin-17 serum sebagai biomarker dari fibrosis hati.