

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fibrosis Hati

2.1.1 Epidemiologi

Fibrosis hati adalah proses patofisiologi yang terjadi akibat injuri kronik pada hati, yang mempresentasikan mekanisme dasar pertahanan alami pada hati dan merupakan komplikasi klinik pada hampir seluruh penyakit hati kronik (Moreira, 2007). Di Indonesia, walaupun belum ada data nasional yang resmi dari pusat terkait data statistik fibrosis hati di Indonesia, berdasarkan beberapa laporan dari rumah sakit umum pemerintah yang ada di Indonesia, rata-rata terdapat 47,4 % pasien yang dirawat di bangsal menderita fibrosis hati (Nurdjannah, 2009).

Secara umum pada beberapa negara di dunia seperti Amerika Serikat maupun Indonesia, data statistik menunjukkan bahwa penyebab utama terjadinya fibrosis hati ini adalah virus hepatitis C dan virus hepatitis B, konsumsi alkohol pun juga berkontribusi besar terhadap proses kerusakan jaringan hati (Nurdjannah, 2009). Menurut data WHO tahun 2004, sirosis hati yang merupakan komplikasi dari fibrosis hati yang tidak tertangani dengan tepat merupakan penyebab kematian ke-18 di dunia.

2.1.2 Etiologi

Fibrosis hati yang didapat merupakan suatu hasil dari faktor-faktor patogen dan keterpaparan yang lama terhadap zat yang toksik pada hati, seperti konsumsi alkohol dalam waktu lama, kolestasis, penyakit autoimun pada hati, kelebihan zat besi ataupun tembaga, virus hepatitis kronis, dan adanya penyakit

non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) (Baranova, *et al.* 2011). Hampir seluruh penyakit kronik pada hati mempunyai gambaran fibrosis hati dengan karakteristik penampakan rusaknya parenkim hati dan inflamasi (Bhala, *et al.* 2011). Berikut ini adalah beberapa penyebab utama terjadinya fibrosis hati dan penjelasannya :

1. Alkohol

Alkohol dapat menyebabkan terjadinya *fatty liver*, *alcoholic hepatitis*, fibrosis/sirosis, dan *hepatocellular carcinoma* (Bhala, *et al.* 2011). Proses pemecahan ethanol pada minuman beralkohol menghasilkan dua agen faktor fibrosis, yaitu asetaldehid dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Asetaldehid merupakan hasil metabolisme dari alkohol yang dapat meningkatkan sekresi dari *transforming growth factor β -1* (TGF β -1) dan menginduksi ekspresi dari reseptor TGF β tipe II pada *hepatic stellate cell* (HSC) yang merupakan kunci produksi kolagen pada hati. Sedangkan keterpaparan hepatosit pada ROS yang dihasilkan oleh metabolisme alkohol membuat HSC sensitif terhadap berbagai faktor pro-inflamasi dan dapat memicu produksi mediator inflamasi yang berkontribusi terhadap perubahan ke arah fibrosis hati (Baranova, *et al.* 2011).

2. Hepatitis virus kronik

Infeksi virus yang kronis seperti virus hepatitis B dan virus hepatitis C mempunyai peran penting sebagai pemicu terbentuknya fibrosis hati. Fibrosis hati yang terjadi biasanya berawal dari bagian portal hati. Patogenesis terjadinya fibrosis hati pada infeksi virus kronis ini merupakan proses yang multifaktor, antara lain dari gabungan berbagai pengaruh dari virus yang menginfeksi, faktor host-spesifik, stres oksidatif,

steatosis hepatik, meningkatnya penumpukan besi, dan meningkatnya laju apoptosis dari sel hepatosit, yang keseluruhannya dapat diakibatkan oleh pengaruh protein dan replikasi virus yang menginfeksi (Baranova, *et al.* 2011)

3. Keterpaparan zat toksik yang kronis terhadap hati, seperti *N-nitrosodimethylamine*, karbon tetraklorida (CCl₄), dan *thioacetamide* (Bhala, *et al.* 2011). Zat karbon tetraklorida dapat menyebabkan terjadinya fibrosis hati melalui mekanisme stres oksidatif yang melibatkan *reactive oxygen species* (ROS).

Faktor-faktor lain seperti adanya penyakit autoimun di hati, kolestasis atau adanya sumbatan pada saluran empedu, dan kelainan metabolik juga dapat mencetuskan terjadinya fibrosis hati. Faktor-faktor pencetus di atas dapat menyebabkan fibrosis secara tunggal ataupun dengan adanya kombinasi antar faktor pencetus satu dan yang lainnya yang dapat menimbulkan efek kumulatif (Baranova, *et al.* 2011).

2.1.3 Pengertian Fibrosis Hati

Fibrosis hati terjadi ditandai dengan aktivasi selular dari *Hepatic Stellate Cell* (HSC) dan mediatornya antara lain TGF β , ROS (*Reactive Oxygen Species*) dengan MDA sebagai markernya, dan juga IL-17. Saat terjadi injuri di hati, HSC berubah menjadi aktif menjadi *myofibroblast-like cell* yang berkontraksi, berproliferasi, dan bersifat fibrogenik. Pada saat yang bersamaan, terjadi proses pembentukan kolagen dan sel matriks ekstraselular secara berlebihan sehingga menyebabkan terbentuknya jaringan sikatrik pada parenkim hati. Aktivasi dari HSC atau *Hepatic Stellate Cell* terjadi melalui dua fase utama, yaitu fase inisiasi (fase pre-inflamasi) dan fase perpetuasi yang akan diikuti dengan fase resolusi

apabila injuri segera ditangani. Fase inisiasi ditandai dengan perubahan sel matriks ekstraseluler dini dan stimulasi parakrin, sedangkan pada fase perpetuasi ditandai dengan peningkatan sekresi sitokin, upregulasi dari reseptor *tyrosine kinase*, dan *Accelerated ECM Remodelling*. Fibrosis hati merupakan proses dinamis dan reversibel yang merupakan hasil keseimbangan dari fibrogenesis dan kerusakan dari degradasi matriks yang dihasilkan (Poynard, *et al.* 2011).

2.1.4 Patogenesis Fibrosis Hati

Pola yang berbeda dari molekular patogenesis pada fibrosis hati dapat terjadi karena perbedaan penyebab terjadinya fibrosis, tempat terkena injuri, dan sumber sel *fibrogenous* yang berperan didalamnya, serta mekanisme fibrogenik yang lebih dominan (Bhala, *et al.* 2011). Fibrosis hati merupakan sebuah hasil dari proses penyembuhan akibat berbagai luka pada hati (Bataller, 2005). Sel hepatosit adalah target dari kebanyakan agen hepatotoksik, termasuk virus, alkohol, dan asam empedu. Ketika jaringan hati mengalami luka, neutrofil dan makrofag pada hati, yang disebut dengan sel kupffer, akan bekerja. Sel parenkimal hati juga akan bekerja dengan meregenerasi dan mengganti sel yang telah nekrosis/apoptosis. Proses ini berhubungan dengan respon inflamasi dan deposisi dari matriks ekstraseluler yang terbatas (Bataller, 2005). Jika penyebab dari injuri tetap ada, regenerasi dari hati ini akan gagal, sel hepatosit akan tergantikan oleh sel matriks ekstraseluler yang berjumlah sangat banyak, dan juga kolagen, menyebabkan fibrosis. Pada hepatitis virus yang kronik dan cholestasis kronik, jaringan fibrotik berada di area sekitar porta, sedangkan pada penyakit hati akibat alkohol, jaringan fibrosis berada pada area perisentral atau perisinusoidal (Bataller, 2005).

Hepatic Stellate Cells (HSCs) adalah sel utama dalam pembentukan matriks ekstraseluler pada hati yang mengalami injuri. HSC akan teraktivasi atau bertransdiferensiasi menjadi *myofibroblast-like cells*. Proses aktivasi ini dapat disebabkan oleh berbagai hal, seperti sel kupffer, *reactive oxygen species* (ROS), ataupun sitokin-sitokin proinflamasi. HSC yang teraktivasi akan mempunyai kontraktilitas tinggi dan mempunyai sifat proinflamasi dan fibrogenik. HSC yang teraktivasi akan bermigrasi dan berakumulasi pada tempat dimana terjadi perbaikan jaringan yang luka, mensekresi matriks ekstraseluler dalam jumlah yang sangat banyak dan menginisiasi deposisi kolagen pada parenkim hepar. HSC yang telah teraktivasi ini ditandai oleh adanya peningkatan pertumbuhan sel dan overproduksi dari sel matriks ekstra seluler, yang dirangsang pertumbuhan dan produksinya oleh pelepasan dari PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) dan EGF (*Epidermal Growth Factor*) yang berasal dari sel HSC yang telah teraktivasi, TGF- β 1, dan Sel kupffer (Bataller dan Brenner, 2005). Aktivasi dari HSC ini juga dihubungkan dengan penurunan kadar *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- γ (Galli *et al*, 2000).

Sel-sel hepatosit yang mengalami injuri akan mengeluarkan mediator fibrogenik dan juga *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan merangsang rekrutmen dari sel darah putih oleh sel-sel inflamasi. Sel-sel hepatosit ini juga akan menginisiasi rekrutmen dari T-sel yang telah teraktivasi. Apoptosis dari sel-sel hepatosit yang mengalami injuri ini akan menstimulasi aktivitas fibrogenik oleh *myofibroblast-like cell* hati. (Bataller, 2005). Sel-sel inflamasi, baik limfosit maupun sel polimorfonuklear, akan mengaktivasi HSC untuk mensekresi kolagen. HSC yang teraktivasi juga akan mensekresi *chemokines* inflamasi,

mengekspresi molekul sel adhesi, dan memodulasi teraktivasinya limfosit (Bataller, 2005).

Fibrosis hati dipengaruhi oleh bermacam-macam T-helper yang berbeda-beda. Sel kupffer adalah makrofag hati yang mempunyai peran utama dalam proses inflamasi hati dengan cara mengeluarkan *reactive oxygen species* dan sitokin-sitokin. Perubahan komposisi dari sel matriks ekstraseluler juga dapat berperan langsung dalam proses fibrogenesis. kolagen tipe IV, fibrinogen, dan *urokinase-type* plasminogen juga dapat menstimulasi aktivasi dari HSC dengan cara mengaktivasi sitokin seperti TGF- β (Bataller, 2005). Degradasi dari sel matriks ekstraseluler dihambat oleh kerja dari sitokin-sitokin seperti TIMP. Kolagen akan terdegradasi oleh peningkatan aktivitas dari MMP yang dirangsang karena adanya penurunan ekspresi dari TIMP (Bataller, 2005).

Ada beberapa sel-sel kunci yang mengatur/meregulasi proses fibrogenesis di hati, sel-sel yang meregulasi apoptosis/nekrosis dari sel-sel hepatosit berpengaruh terhadap lama/panjang dari kerusakan hepar dan respon fibrogenesis. Sel-sel yang meregulasi respon inflamasi terhadap injuri (IL-1, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17, dll) berpengaruh dalam proses fibrogenesis akibat injuri yang dialami oleh sel hepatosit. Sel-sel yang memediasi terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) seperti NADPH oksidase, meregulasi baik respon inflamasi maupun deposisi dari sel matriks ekstraseluler. Sedangkan *fibrogenic growth factor* (TGF- β 1) dibutuhkan untuk perkembangan dari fibrosis (Bataller, 2005).

Didalam proses fibrosis, TGF- β 1 berperan dalam membantu transdiferensiasi dari HSC menjadi *myofibroblast-like cells*, menstimulasi sintesis dari protein sel matriks ekstraseluler, dan menghambat proses degradasi dari sel matriks ekstraseluler. Angiotensin II juga berperan dalam menginduksi inflamasi

di hati dan menstimulasi proses fibrogenik pada HSC yang telah bertransdiferensiasi, termasuk proliferasi sel, migrasi, dan juga sekresi sel sitokin proinflamasi, dan sintesis dari kolagen. Peran-peran yang dilakukan oleh angiotensin II tersebut dimediasi oleh pembentukan ROS oleh NADPH oksidase nonfagositik, NADPH juga berperan dalam proses inflamasi oleh sel kupffer. Lipopolisakarida akan meningkat pada area porta dan mengaktivasi sel kupffer melalui CD14/*Toll-like receptor* kompleks untuk memproduksi *Reactive Oxygen Species* via NADPH oksidase (Bataller, 2005).

2.1.5 Peran ROS dalam Patogenesis Fibrosis Hati

Reactive Oxygen Species (ROS) adalah kumpulan dari molekul reaktif dan radikal bebas yang berasal dari molekul oksigen. ROS merupakan mediator sitotoksik dan signalling yang mempunyai peran penting dalam patofisiologi dari penyakit di hati (Jaeschke, 2001). ROS mempunyai peran dalam proses *signalling* sel termasuk apoptosis, ekspresi gen, dan aktivasi dari *cell signalling cascade* (Paul, 2015).

ROS dapat menyebabkan kerusakan sel yang parah melalui berbagai macam mekanisme, seperti proses peroksidasi lipid yang masif, juga dengan berperan sebagai support bagi protease dengan cara menginaktivasi antiprotease, serta dengan memodulasi sel-sel inflamasi dan molekul adhesi. ROS dapat terbentuk oleh adanya mekanisme *uncoupling* dan penurunan potensial membran dari mitokondria maupun terbentuk dari neutrofil dan juga makrofag hati yang disebut dengan sel kupffer (Jaeschke, 2001).

Sel Kupffer bisa menyebabkan kerusakan dari sel2 hati karena sel ini mempunyai sifat fagositik sel. Sel kupffer juga akan membentuk ROS, seperti superoxide atau hidrogen peroksida, dan melepaskan protease. TNF- α 1 sebagai

agen sitokin proinflamasi juga dapat merangsang terbentuknya ROS di sel hepatosit. Hasil dari peroksidasi lipid dapat menjadi faktor kemotaktik yang potensial untuk neutrofil dan dapat memodulasi terbentuknya ROS (Jaeschke, 2001). Produk ini juga dapat berperan dalam pembentuk *chemokine* dan aktivasi dari neutrofil sehingga semakin memperparah injuri (Jaeschke, 2001). Protease yang diekskresi oleh neutrofil dan sel kupffer akan menyebabkan kerusakan pada jaringan hati. ROS disini berperan dalam memberikan ruang kepada protease untuk bekerja dengan cara menginaktivasi kinerja dari antiprotease (Jaeschke, 2001).

Kerusakan pada sel-sel hati akibat mekanisme *reactive oxygen*, tidak hanya disebabkan oleh neutrofil, melainkan juga karena stress oksidatif yang ditimbulkan oleh sel kupffer yang akan menyebabkan kerusakan hepatoseluler (Jaeschke, 2001). Selain itu, kerusakan sel akibat mekanisme ROS ini juga disebabkan oleh modulasi dari mekanisme signalling intraseluler. Konsentrasi dari tert-butyl hidroperoksida (tBHP) walaupun dalam jumlah yang rendah dapat menimbulkan nekrosis dari sel hepatosit (Jaeschke, 2001). Kematian sel ini nanti akan dihubungkan dengan terbukanya *permeability transition pore* yang akan menyebabkan terjadinya uncoupling dari mitokondria dan hilangnya potensial membran dari sel. Stress oksidatif akan menyebabkan oksidasi dari NAD(P)H dari mitokondria dan terbentuknya *Reactive Oxygen Species* oleh mitokondria. ROS juga dapat berpengaruh dalam kerusakan dan kematian sel hepatosit dengan menstimulasi ekspresi dari gen-gen proinflamasi, seperti sitokin, chemokin, dan molekul seluler adhesi. ROS menstimulasi ekspresi dari kolagen- $\alpha 1$ dan TGF- $\beta 1$ menstimulasi pembentukan dari mRNA prokolagen- $\alpha 1$ di *hepatic stellate cell* melalui mekanisme *hidrogenperoxide-dependant* (Jaeschke, 2001).

ROS juga berperan dalam transkripsi chemokine di HSC, mengaktifkan HSC, sehingga menyebabkan proses fibrosis bersama dengan kolagen yang telah terbentuk (Jaeschke, 2001).

Infeksi kronis dari HBV ataupun HCV, konsumsi alkohol jangka panjang, maupun faktor-faktor yang lain dapat menginduksi terjadinya kerusakan sel melalui peningkatan ROS atau *Reactive Oxygen Species*. ROS dan radikal bebas dengan kadar tinggi dapat menimbulkan kerusakan langsung pada lapisan lipid (Ayala, 2014). Dua macam ROS yang paling menimbulkan kerusakan di lemak adalah hidroksil radikal dan hidroperoksida. Hidroperoksida dapat menginisiasi terjadinya oksidasi pada lemak tidak jenuh yang akan menyebabkan kerusakan pada fungsi membran. Untuk merespon proses peroksidasi lipid ini, sel-sel tersebut dapat melakukan fungsi pertahanan diri ataupun memulai kematian sel. Pada peroksidasi lipid tingkat rendah, sel dapat menstimulasi sistem pertahanan antioksidan untuk mempertahankan diri. Namun, pada peroksidasi lipid dengan tingkatan yang tinggi, kerusakan oksidatif terlalu berat sehingga sel akan menginduksikan apoptosis/nekrosis (Ayala, 2014).

Peroksidasi lipid dibagi menjadi 3 fase, inisiasi, propagasi, dan terminasi. Pada fase inisiasi, prooksidan seperti hidroksil radikal akan memisahkan hidrogen allylic menjadi *carbon-centered* radikal lipid. Kemudian pada fase propagasi, radikal lipid ini akan bereaksi dengan oksigen membentuk lipid peroksi radikal, memisahkan hidrogen dari senyawa lipid yg lain membentuk lipid hidroperoksida. Pada fase terminasi, antioksidan yang berkerja akan memberikan hidrogen pada senyawa lipid peroksi radikal untuk membentuk produk yang tidak radikal.(Ayala, 2014). Hasil utama dari peroksidasi lipid adalah lipid hidroperoksida, sedangkan produk sekundernya antara lain

malondialdehyde, propanal, hexanal. Malondialdehyde menjadi produk yang paling mutagenik dari peroksidasi lipid (Ayala, 2014).

Kerusakan oksidatif pada senyawa lipid terjadi bila senyawa radikal bebas bereaksi dengan senyawa asam lemak tak jenuh ganda. Jadi, target utama dari senyawa oksigen reaktif adalah asam lemak tak jenuh ganda. Asam lemak tak jenuh ganda mengandung dua atau lebih ikatan rangkap dan sangat rentan terhadap oksidasi oleh radikal bebas atau molekul-molekul reaktif lainnya. Molekul reaktif seperti radikal hidroksil menarik atom hidrogen dari ikatan rangkap asam lemak tak jenuh dan membentuk radikal peroksil lipid. Radikal ini kemudian bereaksi dengan asam lemak tak jenuh lainnya membentuk hidroperoksida lipid dan radikal peroksil lipid yang baru, yang kemudian meneruskan reaksi oksidasi terhadap lipid lainnya, yang dikenal dengan peroksidasi lipid (Winarsi, 2007). Stres oksidatif juga akan memicu terjadinya nekrosis dan atau apoptosis sel hepatosit dan meningkatkan respon inflamasi yang ada di jaringan hati (Sanchez-Valle, *et al.* 2012). ROS dihasilkan melalui rantai transpor elektron di mitokondrial atau melalui aktivasi dari sitokrom P450, oksidasi NADPH, oksidasi xantin, ataupun kerusakan dari mitokondria itu sendiri. ROS juga akan menstimulasi produksi dari mediator profibrogenic dari sel kupffer dan secara langsung akan mengaktivasi *Hepatic Stellate Cell* yang diam menjadi *Activated HSC*. *Activated HSC* akan mengalami transdiferensiasi dan membentuk sel-sel miofibroblast (Feng *et al.* 2014). Sel-sel ini yang kemudian berkontribusi dalam memproduksi sel matriks ekstraseluler dan memicu terjadinya fibrosis (Bhala, *et al.* 2011).

2.2 Malondialdehyde (MDA)

2.2.1 Definisi

Malondialdehyde (MDA) adalah suatu hasil metabolit dari proses peroksidasi lipid oleh radikal bebas (Asni *et al*, 2009). MDA merupakan salah satu produk final dari lipid peroksidasi, senyawa ini terbentuk akibat degradasi dari radikal bebas hidroksil terhadap asam lemak tak jenuh, yang selanjutnya di transformasi menjadi radikal yang sangat reaktif (Endrinaldi, 2007). MDA dapat terbentuk jika *Reactive Oxygen Species* (ROS) bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak. Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lipid menjadi berbagai senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan pada membran sel (Yunus, 2001). Agar tidak terjadi kerusakan atau kelainan pada sel atau organ, harus ada keseimbangan antara produksi dari *reactive oxygen species* dengan eliminasinya, eliminasi atau detoksifikasi dari ROS diperankan oleh antioksidan yang diproduksi oleh tubuh. Ketidakseimbangan antara produksi dan eliminasi dari *reactive oxygen species* disebut dengan stress oksidatif. Malondialdehyde menjadi marker yang paling dapat dikenali jika salah satu sel atau organ tersebut mengalami stress oksidatif dalam jangka waktu yg panjang (Jaeschke, 2000). MDA berfungsi sebagai signalling messenger dan meregulasi *glucose-stimulated insulin secretion* (GSIS). Di HSC, MDA menginduksi ekspresi gen kolagen dengan mengupregulasi *specificity protein-1* (Sp-1).

2.2.2 Peran Malondialdehyde (MDA)

Campuran dari hidroperoksida yang terbentuk saat proses peroksidasi lipid, akan melakukan siklisasi di radikal intramolekular dengan ikatan ganda

untuk membentuk radikal yang baru,radikal yang baru terbentuk ini akan melakukan siklisasi lagi membentuk siklus endoperoksida dan melakukan pembelahan untuk memproduksi *malondialdehyde* (Ayala, 2014).

Banyak sekali bukti-bukti yang mengatakan bahwa *reactive oxygen species* (ROS) mempunyai peran yang signifikan terhadap munculnya berbagai penyakit di hati (Jaeschke , 2000). Pada kasus fibrosis hati, ketika sel jaringan di hati mengalami injuri atau inflamasi, terjadi rekrutmen dari sel-sel inflamasi dan inisiasi dari sel kupffer untuk memproduksi mediator profibrogenic. Dewasa ini, terdapat bukti yang berkembang jika sel kupffer yang berinteraksi dengan *newly recruited* dari monocyte dan neutrophil akan menimbulkan banyak kerusakan pada hati melalui berbagai proses (Jaeschke , 2000). Salah satu proses yang dapat menyebabkan kerusakan hati tersebut adalah pembentukan dari *reactive oxygen species* (ROS). Marker dari ROS yang paling bisa dikenali adalah Malondialdehyde (MDA). Malondialdehyde (MDA) adalah salah satu produk final dari peroksidasi asam lemak yang tidak tersaturasi dan bertanggung jawab pada kerusakan sel membran (Pallavi, *et al*, 2012). ROS, bersama dengan marker-marker lain seperti IL-17 dan TGF β , akan mengaktifkan *Hepatic Stellate Cell* (HSC). *Hepatic Stellate Cell* yang teraktivasi atau yang disebut dengan *myofibroblast-like cell* akan memproduksi sel matriks ekstraseluler dan kolagen yang akhirnya dapat menyebabkan terjadinya fibrosis hati.

2.3 Karbon Tetraklorida

2.3.1 Definisi

Karbon tetraklorida (CCl₄) merupakan suatu zat volatil yang tidak berwarna, terasa panas, dan berbau seperti klorofom. Karbon tetraklorida sendiri

sebenarnya tidak dapat larut dalam air, namun dapat larut dalam alkohol, kloroform, ether dan minyak volatil (Winaya dan Suarsana, 2005). Karbon tetraklorida (CCl_4) mempunyai titik uap yang sangat rendah sehingga jarang ditemukan dalam bentuk cair dan lebih banyak ditemukan dalam bentuk gas. Karbon tetraklorida (CCl_4) ini sangat stabil dan tidak mudah terbakar dengan adanya udara dan cahaya di alam. Karbon tetraklorida (CCl_4) mempunyai peran dalam proses kerusakan pada lapisan ozon dan pemanasan global (Wicaksono, 2004).

2.3.2 Mekanisme CCl_4 Menyebabkan Fibrosis Hati

Karbon tetraklorida (CCl_4) adalah hepatotoksin yang sangat poten. Hepatotoksik yang ditimbulkan oleh adanya paparan dari karbon tetraklorida (CCl_4) ini disebabkan karena ada senyawa hasil metabolisme yang bersifat radikal bebas. Mekanisme dari senyawa karbon tetraklorida (CCl_4) dalam menimbulkan injuri pada sel hepatosit yaitu pertama, CCl_4 dimetabolisme oleh sitokrom P-450 di retikulum endoplasma pada hati menjadi senyawa yang memiliki sifat reaktif yang sangat tinggi yaitu *trychloromethyl* radikal (CCl_3) yang akan segera bereaksi dengan O_2 membentuk salah satu senyawa ROS yaitu *peroxytrichloromethyl* radikal (CCl_3O_2). Radikal bebas CCl_3O_2 ini akan bereaksi dengan makromolekul-makromolekul seluler terutama asam lemak tidak jenuh di hati sehingga terjadi sebuah proses yang dinamakan peroksidasi lipid yang berakibat pada rusaknya struktur dan fungsi sel (Slater, 1984) dan menyebabkan stress oksidatif yang serius pada sel. Peroksidasi lipid ini akan membentuk struktur radikal bebas yang baru yang akan bereaksi dengan protein, enzim dan molekul DNA sehingga dapat menyebabkan berbagai bentuk penyakit di hati. Sel hepatosit yang telah rusak tadi akan menyebabkan perubahan fungsi transport

dan permeabilitas dari membran sel, sehingga akan terbentuk senyawa-senyawa ROS yang lain (Fu, *et al.* 2008).

Kerusakan pada sel hepar itu sendiri juga akan memicu aktivasi dari sel kupffer. Sel kupffer yang telah teraktivasi akan melepaskan berbagai mediator pro-inflamasi, yang dapat memperberat kerusakan hepatosit, dan mediator antiinflamasi yang bersifat hepatoprotektor. Selain itu, sel kupffer juga dapat melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) yang juga akan memperberat tingkat keparahan dari rusaknya sel hepatosit tadi (Jaeschke, 2000).

2.4 Kurkumin

2.4.1 Definisi

Kurkumin, atau yang dalam bahasa kimianya yaitu diferuloylmethane, zat pewarna kuning yang berada dalam rimpang Curcuma yang juga merupakan salah satu bumbu dapur, telah banyak penelitian yang meneliti kurkumin ini untuk dipakai sebagai obat dari berbagai penyakit. Secara komersial, kurkumin terdiri dari tiga kurkuminoid utama, antara lain: kurkumin (~77%), kurkumin demetoksi (~17%) dan bis-demetoksikurkumin (~3%) (Goel, *et al.* 2008).

Kurkumin adalah zat alami yang diekstrak dari kunyit. Data-data penelitian, baik secara *in vitro* dan *in vivo*, telah menunjukkan bahwa zat kurkumin dapat dijadikan sebagai subyek uji klinis. Kurkumin memodulasi jalur sinyal kunci penting dalam proses seluler. Berbagai macam mekanisme kerja kurkumin antara lain: mencegah angiogenesis, proliferasi dan metastasis; sebagai pro-apoptosis, menghambat siklus sel, sebagai imuno-modulator, efek pro-inflamasi, antioksidan dll. Karena efek tersebut, kurkumin saat ini banyak diteliti untuk penyakit-penyakit dibidang gastrointestinal dan hepatologi,

diantaranya kolitis, gastropati, fatty liver, kanker usus besar, dll (Alrawaiq dan Abdullah, 2014) (Irving, *et al.* 2011).

Sebagai antioksidan, kurkumin dapat juga berperan sebagai pro-oksidan, tergantung pada kadar konsentrat yang dipakai. Efek radikal bebas dari kurkumin diprediksi terpusat pada dua kelompok fenolik, yakni bentuk enol di bagian diketon dan struktur terkonjugasi kepanjangannya. Mekanisme yang memungkinkan kurkumin bekerja sebagai perangkap dan penangkal radikal bebas melalui banyak jalur yang kompleks, salah satunya adalah melalui aktivitas atom hidrogen, dari kelompok fenol (OH) (Fu, *et al.* 2008).

2.4.2 Peran Kurkumin Sebagai Anti Fibrosis

Pemberian kurkumin pada fibrosis hati tikus yang diinduksi dengan CCl₄, secara signifikan mengurangi aktivitas serum aspartat aminotransferase, alanine aminotransferase, dan alkali fosfatase, dan memperbaiki arsitektur histologis jaringan hati (Fu, *et al.* 2008). Mekanisme yang mendasari perbaikan tersebut adalah akibat menurunnya stres oksidatif, meningkatnya glutathion hati dan menurunnya kadar hidroperoksida lipid. Pemberian kurkumin juga dilaporkan menekan peradangan dengan mengurangi kadar sitokin inflamasi, antara lain interferon- γ , tumor necrosis factor- α , dan interleukin-6. Dilaporkan pula kurkumin menghambat aktivasi HSC melalui peningkatan kadar PPAR- γ . (Fu, *et al.* 2008). Kurkumin dapat melakukan perbaikan pada jaringan hati yang terkena fibrosis dan menurunkan ekspresi dari marker angiogenic (Feng *et al.* 2014).

Sebagai antifibrosis, kurkumin dapat melakukan tugasnya melalui berbagai macam mekanisme, kurkumin akan mengup-regulasi ekspresi dari gen *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- γ dan menstimulasi proses signallingnya yang akan menyebabkan adanya hambatan pada proses aktivasi

dari HSC. Kurkumin juga akan mensupresi proses stres oksidatif oleh radikal bebas dan ROS dengan cara meningkatkan jumlah glutathion di hati, sehingga akan terjadi penurunan dari kadar lipid hidroperoksida karena proses perubahan dari radikal bebas menjadi senyawa anti radikal oleh glutathion. Kurkumin, sebagai anti inflamasi, akan menurunkan jumlah dari sitokin-sitokin proinflamasi seperti interferon- γ , *tumor necrosis factor- α* , Interleukin-6, interleukin-10, dan sebagainya.

Kurkumin juga dapat menginaktivasi kerja NF-kB. NF-kB dikenal sebagai regulator dan mediator dari stres oksidatif dan mempunyai peran dalam proses proliferasi sel, regulasi siklus sel, dan apoptosis (Xu *et al.* 2003). Aktivasi dan kemampuan bertahan hidup dari HSC juga mempunyai hubungan dengan fungsi kerja dari NF-kB. Suatu penelitian menunjukkan bahwa kurkumin dapat menurunkan jumlah NF-kB dengan cara mengaktivasi PPAR- γ . Inaktivasi NF-kB pada gilirannya menyebabkan berkurangnya ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2). (Irving, *et al.* 2011) (Shang, *et al.* 2010).