

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

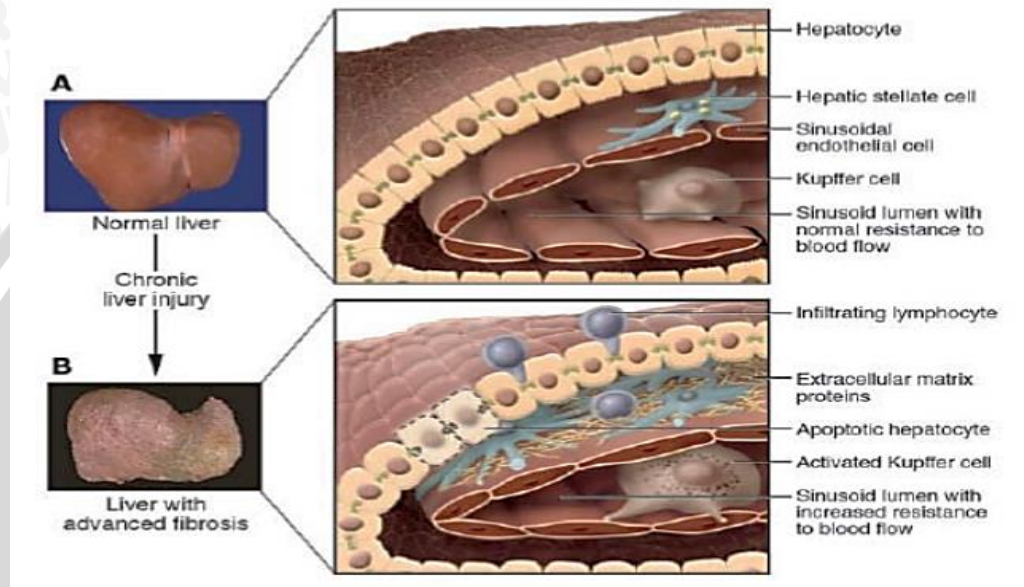
2.1 Fibrosis Hati

2.1.1 Pengertian Fibrosis Hati

Fibrosis hati merupakan akumulasi dari banyak penyakit kronis hati, seperti infeksi virus hepatitis B, infeksi virus hepatitis A, penyakit hati akibat konsumsi alkohol dan penyakit perlemakan hati non-alkoholik. (Bataller R., 2005). Fibrosis hati yang terjadi ditandai dengan aktivasi seluler dari sel stellata hati/*Hepatic Stellate Cell* (HSC) dan mediator-mediatornya. Sel-sel stellata hati adalah sel mesenkimal yang memainkan peran penting dalam fisiologi hati dan fibrogenesis hati. Sel-sel ini berada di rongga Disse (ruang antara sinusoid dengan hepatosit) dan aktif berinteraksi dengan sel endotel sinusoidal dan sel epitel hati di sekitarnya. Hal ini menjadi semakin jelas bahwa sel-sel stellata hati memiliki pengaruh besar pada diferensiasi, proliferasi, dan morfogenesis terhadap jenis sel hati lainnya selama proses pengembangan dan regenerasi hati (Chunyue Yin *et al*, 2013).

Saat hati mengalami injuri, sel stellata hati akan menerima sinyal yang disekresikan hepatosit dan sel imun, yang mengakibatkan sel stellata hati berubah menjadi sel aktif mirip myofibroblas yang akan berkontraksi, berproliferasi, dan bersifat fibrogenik. Fibrosis hati disusun oleh serabut luka yang terdiri dari banyak sel matriks ekstraseluler terutama kolagen tipe I. Kolagen tipe I dan sel matriks ekstraseluler lainnya yang terbentuk secara berlebihan akan membentuk jaringan sikatrik pada parenkim hati. Pengaktifan sel-sel stellata hati terjadi melalui dua fase utama, yaitu fase inisiasi (fase pre-inflamasi) dan fase persuasi yang akan

diikuti dengan fase resolusi apabila injuri segera ditangani. Fibrosis hati merupakan proses dinamis dan reversibel yang merupakan hasil keseimbangan dari fibrogenesis dan kerusakan dari degradasi matriks yang dihasilkan (Poynard *et al.*, 2011).



Gambar 2.1 Skematik perubahan yang terjadi pada jaringan hati saat fibrosis. (Bataller, 2005)

2.1.2 Patogenesis Fibrosis Hati

Fibrosis hati adalah respon penyembuhan luka pada hati terhadap cedera berulang (Anom dan Wibawa, 2010). Sel yang berpengaruh terhadap proses fibrosis adalah myofibroblas teraktivasi. Sel-sel myofibroblas ini dapat berasal dari *Hepatic Stellate Cells* (HSC), perubahan sel epitel dan mesenkim, atau sel-sel sumsum tulang. Fibrosis hati berkaitan erat dengan stres oksidatif, peningkatan kadar *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) kerusakan hepatosit, dan inflamasi kronik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sel sumsum tulang derivat fibrosit atau sel mesenkimal dapat bermigrasi melalui hati yang terluka dan menjadi myofibroblas untuk berpartisipasi dalam proses fibrosis. Penelitian lain juga

menunjukkan bahwa hepatosit, kolangiosit, atau bahkan sel endotel dapat mengalami transisi ke sel mesenkimal untuk menjadi myofibroblast teraktivasi. Untuk hepatosit dan kolangiosit, proses ini disebut *Epithelial-to-Mesenchymal Transition* atau EMT. Pada akhirnya, sel-sel dalam hati berpotensi diaktifkan menjadi myofibroblas. Namun mayoritas bukti penelitian menunjukkan HSC-lah yang paling berperan dalam proses aktivasi myofibroblas hingga pembentukan menjadi jaringan parut. (Brenner, 2009).

Dalam perkembangan fibrosis hati, semua sel hati mengalami perubahan tertentu. Hepatosit yang terluka akan mengalami apoptosis. Fenestra dalam sel-sel endotel sinusoidal akan rusak yang disebut dengan *acapillarization of sinusoids*. Makrofag dari sel Kupffer, menghasilkan dan mengaktifkan berbagai kemokin dan sitokin. Limfosit akan masuk dalam area hati yang terluka dan berkontribusi menghasilkan reaksi radang. Akhirnya, HSC yang telah diaktifasi oleh sitokin-sitokin sel Kupffer akan aktif untuk menghasilkan ECM. (Brenner, 2009).

Ada beberapa jalur pengaktifan HSC, HSC sendiri adalah sel penyimpanan utama retinoid dalam tubuh. Ketika HSC diaktifkan, HSC akan kehilangan simpanan retinoid dan mulai mengekspresikan reseptor baru seperti *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) dan reseptor *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β). TGF- β akan memicu produksi dari ECM, dan PDGF akan merangsang proliferasi dari ECM tersebut. Selain itu HSC juga akan mengekspresikan protein baru yaitu serabut aktin otot polos – α . (Brenner, 2009)

Kerusakan hati dapat disebabkan oleh berbagai macam jalur. Cara yang pertama dapat melalui stres oksidatif. Dalam hati yang mengalami injuri, akan banyak ditemukan sumber-sumber potensi penyebab stres oksidatif. Sumber-

sumber tersebut antara lain; enzim sitokrom P450 dalam hepatosit, sel fagosit NADPH oksidase dalam sel Kuppfer, dan HSC yang mengekspresikan NADPH oksidase yang menghasilkan *Reactive Oxidative Species* (ROS). ROS adalah frasa yang digunakan untuk menggambarkan sejumlah molekul reaktif dan radikal bebas yang berasal dari molekul oksigen. Molekul-molekul ini memiliki potensi untuk menyebabkan reaksi kerusakan sel. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ROS memiliki peran dalam pengaturan kerja sel, termasuk; apoptosis; ekspresi gen; dan aktivasi rantai sel-sel lain. Produksi ROS ini diatur oleh NADPH oksidase (Hancock *et al*, 2001). Selain memicu injuri sel dan apoptosis secara langsung, ROS juga mampu mengatur reaksi-reaksi tersebut secara tidak langsung melalui peningkatan ekspresi gen pro-inflamator berupa ; sitokin, kemokin dan molekul-molekul pelengketan. Tambah lagi ROS dapat menginduksi gen-gen stressor seperti *Haem Oxygenase-1* (HO-1), yang aktifitasnya diatur oleh *Nuclear Factor-kB* (NF-kB) (Jaeschke *et al*, 2000).

Pada tahap lanjut, hati yang mengalami fibrosis akan mengandung sekitar 6 kali lebih banyak matriks ekstraseluler daripada hati normal, termasuk kolagen (I, III, dan IV), fibronektin, undulin, elastin, laminin, hyaluronan dan proteoglikan. Akumulasi ECM diatur melalui peningkatan sintesis dan pengurangan dalam proses degradasi. (Anom dan Wibawa, 2010). Degradasi ECM sendiri diatur oleh enzim *Matrix Metalloproteinase* (MMP) (Nagase *et al*, 2006).

2.1.3 Penentuan Derajat Fibrosis Hati

Derajat suatu penyakit diukur untuk melihat sudah berapa jauh perubahan atau abnormalitas yang terjadi dari keadaan alaminya (Goodman, 2007). Derajat ini dapat diukur melalui berbagai hal yang merupakan pertanda dari keadaan

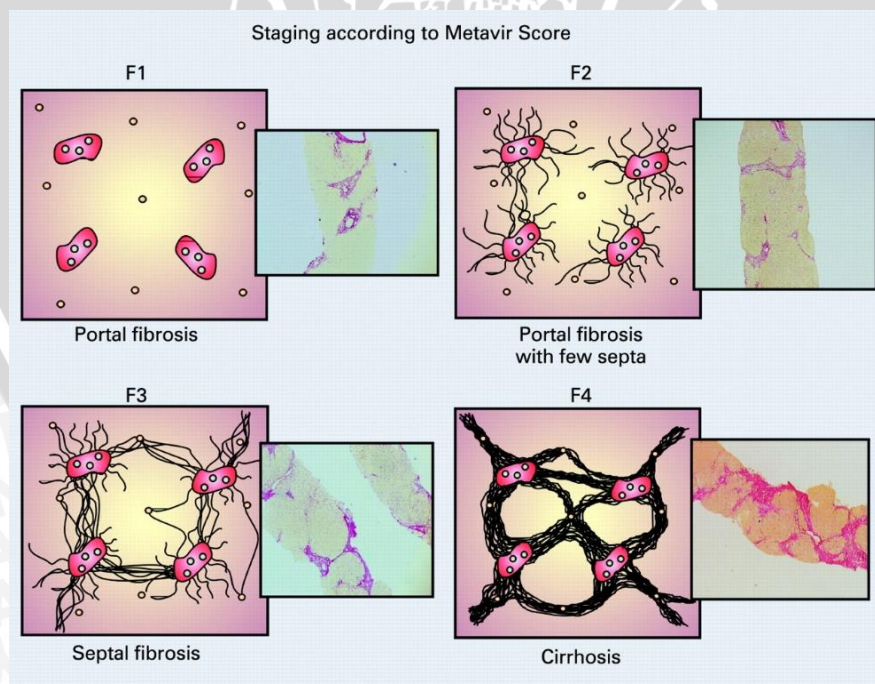
abnormal tersebut. Menurut Masanori Abe, penanda fibrosis yang ideal adalah yang spesifik, berbasis biologis, non-invasif, mudah diulang pada semua pasien, berhubungan baik dengan beratnya penyakit serta *outcome*, serta tidak dipengaruhi oleh komorbiditas ataupun obat (Abe, 2013).

Sampai saat ini *gold standard* untuk menentukan derajat keparahan dari fibrosis hati adalah dengan melakukan biopsi hati (Poynard *et al.*, 2011). Pada dasarnya, biopsi hati mempunyai dua fungsi utama, yaitu menegakkan diagnosis penyakit hati yang merupakan bagian penting dalam evaluasi pasien yang memiliki berbagai penyakit hati. Selain itu, biopsi hati juga biasanya digunakan untuk menilai derajat dari keparahan penyakit tersebut, seperti derajat terbentuknya sikatrik, progresifitasnya untuk menjadi sirosis, dan berbagai komplikasi klinik lain yang mungkin terjadi (Goodman, 2007). Dua ciri khas yang menentukan akurasi biopsi hati adalah panjang dan lebar. Dimana panjang minimal 2,5 cm umumnya dibutuhkan untuk mencapai pengambilan sampel yang adekuat. Kelemahan dari biopsi hati dalam mendiagnosis kelainan bawaan berupa distribusi fibrosis yang tidak merata di seluruh bagian hati. Biopsi hanya mengambil 1/50.000 hati sehingga sejumlah kesalahan dalam pengambilan sampel tidak dapat dihindari (Abe, 2013).

Saat ini, ada tiga metode yang paling sering digunakan dalam menilai derajat fibrosis hati berdasarkan biopsi tersebut, yaitu skor Metavir, Ishak, dan Desmet/Scheuer (Abe, 2013). Metode tersebut merupakan metode sederhana untuk menentukan derajat fibrosis hati dengan beberapa kategori. Skor Metavir menggunakan empat tingkatan derajat fibrosis (Goodman, 2007 ; Poynard *et al.*, 2011). Sedangkan skor Ishak menggunakan tujuh kategori dari tingkat fibrosis 0 hingga tingkat 6 (Goodman, 2007). Masing masing metode menilai perkembangan

progresif periportal, fibrosis septal, dan pembentukan nodul. Perbedaan utama adalah adanya dua stadium sirosis pada skor Ishak (stadium 5 dan 6), sedangkan pada metavir hanya ada satu (Abe, 2013). Sedangkan dibawah ini merupakan penentuan derajat fibrosis hati menggunakan kriteria Metavir (Goodman, 2007), dimana:

- F-0 : tidak ada fibrosis.
- F-1 : ada fibrosis terbatas di area porta, perisinusoidal atau intralobular.
- F-2 : beberapa fibrosis perifer di area porta, terbentuk septum fibrosa.
- F-3 : terbentuk beberapa septum fibrosa disertai kerusakan struktur intralobular, belum terlihat sirosis.
- F-4 : terjadi sirosis.



Gambar 2.2 Staging Fibrosis berdasarkan Metavir Score (Mannan dan Yuan, 2015)

2.2 Interleukin 17

2.2.1 Tinjauan Umum Interleukin-17 (IL-17)

Sel T helper (Sel Th) adalah salah satu sel yang memiliki peranan penting dalam kekebalan adaptif, karena sel-sel ini diperlukan dalam berbagai proses pertahanan adaptif. Sel-sel Th ini tidak hanya membantu mengaktifkan sel B untuk memproduksi antibodi serta makrofag untuk menghancurkan patogen, tetapi mereka juga membantu mengaktifkan sel T sitotoksik untuk membunuh sel target yang terinfeksi. Sel Th baru dapat berfungsi setelah diaktifkan menjadi sel efektor. Pengaktifan terjadi saat konjugasi antara sel Th dengan reseptor permukaan sel *antigen-presenting cell (APC)*, yang akan matur selama proses pertahanan saat dipicu oleh reaksi infeksi. (Bruce Alberts *et al*, 2002). Interleukin 17 (IL-17) dan IL-17F, baru-baru ini menarik banyak perhatian di bidang imunologi. IL-17 dan IL-17F diekspresikan oleh jenis sel T yang berbeda, yaitu sel T helper 17 (sel Th-17) dan limfosit (Jin dan Dong, 2013).

Diferensiasi Th-17 dari sel T naif membutuhkan sinyal dari TGF- β , IL-6, IL-21, IL-1b dan IL-23. Sitokin-sitokin tersebut mempengaruhi sel T naif untuk menjadi Th 17 dalam 3 fase. Pertama, diferensiasi menjadi Th-17 diinisiasi oleh stimulasi IL-6 dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). Kemudian sel T naif memproduksi IL-21 yang mengupayakan umpan positif pada diferensiasi Th 17, dan menginduksi ekspresi dari reseptor IL-23. Pada tahap terakhir, sitokin IL-23 berpartisipasi dalam stabilisasi dari fenotip Th 17 yang terbentuk. IL-6, IL-23, dan IL-21 mengaktifkan *Signal Transducer and Activator of Transcription-3* (STAT3), yang penting untuk induksi dari IL-22, IL-17A dan IL-17F (Lafdil *et al*, 2010). Fungsi utama IL-17 itu sendiri adalah untuk memediasi inflamasi dengan menstimulasi produksi dari sitokin inflamasi, seperti TNF-a, IL-1b dan IL-6, serta kemokin

proinflamasi yang membantu pemanggilan neutrofil dan makrofag (Mills, 2008). Meningkatnya level dari IL-17 telah diketahui berhubungan dengan beberapa kondisi, termasuk inflamasi jalan nafas, rheumatoid arthritis, adesi dan abses intraperitoneal, penyakit inflamasi usus, penolakan allograft pada pasien pasca transplantasi, kanker, dan multiple sklerosis (Witowska *et al*, 2003).

2.2.2 Hubungan IL 17 dan Fibrosis Hati

Eksresi dari IL-17R (reseptor dari IL-17) telah terdeteksi pada seluruh tipe sel di hati, termasuk hepatosit, sel Kupffer, sel stellata, sel epitel biliary, dan sel endothel sinusoidal. Aktivasi dari reseptor ini dapat terjadi saat adanya injuri pada hati dan akan memicu ekspresi dari berbagai sitokin pro inflamasi ataupun kemokin-kemokin pada sel sel tersebut (Lafdil *et al.*, 2010).

Interleukin-17 (IL-17) dan reseptor nya ini sangat terinduksi saat terjadi injuri pada hati, dan mempunyai efek pro-fibrogenik yang kuat pada sel-sel inflamasi disekitar tempat terkena injuri ataupun pada sel sel yang ada di hati tadi. Efek Pro Fibrogenik yang kuat pada induksi oleh IL-17 pada sel sel di hati mempunyai dua mekanisme, yaitu :

1. IL-17 menstimulasi sel Kupffer mengekspresikan sitokin inflamasi seperti IL-6, IL-1 dan TNF- α dan sitokin pro fibrogenik utama yaitu TGF- β 1.
2. IL-17 secara tidak langsung menstimulasi Hepatic Stellate cell (HSC) untuk mengekspresikan kolagen tipe 1 dan membantu aktivasi dari HSC menjadi fibrogenik myofibroblas melalui *Signal Transducer and Activator of Transcription-3* (STAT-3) dari IL-17.

Dengan adanya mekanisme diatas, IL-17 dapat menginduksi terjadinya fibrosis di hati (Meng *et al.*, 2012).

2.2.3 IL-17 Jaringan dan Serum

Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, telah dilakukan penilaian secara imunohistokimia mengenai ekspresi IL-17 pada hati yang mengalami penyakit kronis. Sel yang mengekspresikan IL-17 (sel IL-17) berada di sinusoid hati pada subjek kontrol dan kebanyakan dari sel-sel tersebut merupakan sel-sel polinuklear. Pada penyakit hati kronis, jaringan hati tersebut terinfiltrasi oleh sel-sel IL-17 di septa fibrotik, area-area portal dan lobular hati. Hasil dari analisis kuantitatif terhadap sel-sel IL-17 intrahepatik menyatakan bahwa hati yang masih mengalami proses inflamasi kronis terinfiltrasi oleh sel-sel IL-17 lebih banyak dibandingkan dengan hati yang mengalami sirosis. Semakin parah proses inflamasi kronis yang terjadi pada jaringan hati, semakin banyak jaringan hati yang terinfiltrasi oleh sel-sel IL-17 (Zhang *et al.*, 2010).

Dari pengecatan *immunostaining* pada penyakit *alcoholic liver disease* (ALD) diketahui bahwa reseptor IL-17 (IL-17R) diekspresikan terutama pada septa fibrotik dan lebih sedikit pada ruang perisinusoidal. Dengan menggunakan teknik pengecatan ganda dengan antibodi yang telah diberi label secara fluoresen, peneliti terdahulu menemukan bahwa IL-17R diekspresikan terutama oleh *hepatic stellate cells* (HSC) *in vitro*. Sel-sel ini mempunyai respon *dose-dependent* dengan sekresi CXC-*chemokines*. Pemeriksaan kemotaksis memperlihatkan bahwa HSC teraktivasi terstimulasi dengan *IL-17 recruited neutrophils* rekombinan dimana HSC teraktivasi tersebut memiliki sifat *dose dependent* dengan peningkatan maksimal sebanyak 1,8 kali dari indeks kemotaksis. Peningkatan kemotaksis ini bergantung pada IL-8 dan GRO α (Lemmers *et al.*, 2009).

2.2.4 Sekresi IL-17

IL-17 dan sitokin Th17 lainnya terkait dengan patogenesis beragam penyakit autoimun dan proses inflamasi. Selain itu IL-17 juga memegang peranan penting bagi pertahanan tubuh terhadap infeksi mikroba, bakteri dan fungi. Reseptor IL-17 sendiri diekspresikan oleh berbagai jenis sel, oleh karenanya sebagian besar sel berpotensi mampu menanggapi sitokin ini (Onishi dan Gaffen, 2010). Sel-sel yang dimaksud antara lain ; sel epitel, sel endotel, fibroblast, osteoblast, monosit, dan makrofag (Akdis *et al*, 2011).

Walau IL-17 banyak ditemukan dalam proses inflamasi hati, beberapa sel di luar jaringan hati juga turut aktif mensekresi IL-17 bila terjadi reaksi inflamasi pada jaringan yang bersangkutan. Sel- sel tersebut antara lain ; sel Th17, Sel T CD8⁺, sel *Natural Killer*, sel *Natural Killer T*, dan sel neutrofil (Akdis *et al*, 2011).

2.3 Karbon Tetraklorida (CCl₄)

Karbon tetraklorida (CCl₄) sebelumnya digunakan sebagai cairan pelumas logam dan sebagai cairan pembersih, cairan pemadam api, fumigan gandum dan media reaksi (Deshon, 1979). Karbon tetraklorida sendiri adalah zat volatil yang tidak berwarna, terasa panas dan berbau seperti klorofom. Karbon tetraklorida tidak dapat larut dalam air, namun dapat larut dalam alkohol, kloroform, ether, dan minyak volatile. Karbon tetraklorida (CCl₄) sangat mudah menguap, sehingga CCl₄ dalam wujud cairan jarang ditemukan di alam dan lebih banyak dijumpai dalam bentuk gas. Karbon tetraklorida (CCl₄) tidak mudah terbakar, sangat stabil dengan adanya udara dan cahaya di alam. Karbon tetraklorida lebih mudah diserap melalui oral dan inhalasi, tetapi lebih lambat melalui kulit (ATSDR, 2005). Reaksi paparan akut untuk karbon tetraklorida juga dapat menyebabkan depresi sistem saraf pusat

(SSP) serta gangguan gastrointestinal dan neurologis seperti mual, muntah, sakit perut, diare, sakit kepala, pusing, gangguan koordinasi, gangguan berbicara, kebingungan, anestesi, kelelahan dan dyspnea (WHO, 2004).

2.3.1 Dampak Induksi CCl₄ pada Organ

Karbon tetraklorida (CCl₄) mudah diserap melalui sistem pencernaan dan sistem pernafasan. Exposure akut terhadap CCl₄ dapat menyebabkan depresi sistem saraf pusat dan defek pada saluran pencernaan seperti mual, muntah, nyeri perut, diare, nyeri kepala, pusing, gangguan keseimbangan, gangguan bicara, bingung, lelah dan gangguan pernafasan (ATSDR, 2005).

Hati dan ginjal adalah organ utama toksisitas CCl₄ oleh karena jalur inhalasi atau konsumsi (ATSDR, 2005). Kerusakan hati dapat timbul setelah 24 jam pasca paparan dan dapat berakibat asites, perdarahan, koma hepatik dan berujung pada kematian (ATSDR, 2005). Penurunan fungsi ginjal akibat paparan CCl₄ umumnya muncul setelah dua hingga tiga minggu, namun dalam kasus-kasus parah dapat timbul lebih cepat dalam satu sampai enam hari bersamaan dengan kerusakan hati (ATSDR, 2005).

Paparan akut pada mata dan kulit dapat menyebabkan iritasi. Kontak langsung CCl₄ murni dengan kulit menyebabkan sensasi terbakar dan kulit kemerahan. Beberapa orang yang alergi dapat mengalami bengkak, gatal, dan kulit melepuh (ATSDR, 2005).

Inhalasi kronik dapat menyebabkan kerusakan pada hati dan ginjal serta gangguan neurologikal akibat depresi sistem saraf pusat. Gejala-gejala neurologikal dan saluran pencernaan sama seperti paparan akut, seperti depresi, mual dan gangguan pencernaan lainnya. Dalam jangka panjang, penelitian-

penelitian telah menunjukkan bahwa organ hati yang paling sensitif terhadap paparan CCl_4 yang diulang terus-menerus (ATSDR, 2005).

2.3.2 Toksisitas pada Hewan Coba

Pada hewan, CCl_4 bertindak sebagai agen hepatotoksik yang poten. Pada tikus, paparan berkelanjutan pada kadar 10 – 50 ppm didapatkan mempunyai dampak pada hati. Toksisitas ginjal umumnya terjadi hanya pada paparan dengan dosis yang sangat tinggi. Pada reproduksi dan perkembangan, secara garis besar hasilnya negatif (ATSDR, 2005). Berdasarkan bukti yang ada, diprediksi bahwa toksisitas hati adalah dampak buruk yang paling sering terjadi pada hewan coba setelah dipapar oleh CCl_4 (ATSDR, 2005).

2.3.3 Induksi CCl_4 pada Patogenesis Fibrosis Hati

Karbon tetraklorida adalah hepatotoksin yang sangat poten. Hepatotoksik yang ditimbulkan oleh CCl_4 disebabkan oleh senyawa hasil metabolisme yang bersifat radikal bebas. CCl_4 di metabolisme oleh Sitokrom P-450 di retikulum endoplasma liver menjadi senyawa yang sangat reaktif yaitu trichloromethyl radikal ($\text{CCl}_3\cdot$) yang akan segera bereaksi dengan O_2 membentuk peroxytrichloromethyl radikal (CCL_3O_2). Radikal bebas tersebut akan bereaksi dengan makro molekul-makromolekul seluler terutama asam lemak tidak jenuh sehingga terjadi lipid peroksidasi yang berakibat rusaknya struktur membran intraseluler dan membran plasma serta penurunan fungsi sel (Slater, 1984). Hasil dari kerusakan sel-sel tersebut berupa aldehyd reaktif, yang nantinya akan menyebabkan kerusakan sel yang lebih parah hingga berujung pada kematian sel. Kerusakan sel hepar ini sendiri memicu aktivasi sel Kupffer. Sel Kupffer yang

teraktivasi dapat melepaskan berbagai mediator pro inflamasi yang dapat memperberat kerusakan hepatosit dan mediator anti inflamasi yang bersifat hepatoprotektor. Selain itu, sel Kupffer juga dapat melepaskan ROS yang juga memperberat kerusakan hepatosit. Gambaran histologi kerusakan jaringan hati juga dapat diamati secara langsung dengan melihat gambaran sediaan histologi jaringan hepar tersebut. Derajat kerusakan hati oleh karbon tetraklorida (CCl_4) tergantung kepada dosis, rute pemberian, dan juga lama paparan (Hidayati, 2007)

2.4 Kurkumin

2.4.1 Pengertian Kurkumin

Kurkumin merupakan senyawa fenolik berwarna kuning terang yang awalnya diisolasi dari rimpang *Curcuma longa* (kunyit) pada tahun 1815. Genus *Curcuma* adalah anggota dari keluarga Zingiberaceae, tanaman yang tumbuh di India, Asia Tenggara, dan daerah tropis lainnya (Nabavi *et al*, 2014). Telah ditemukan tiga analog yang berbeda dari kurkumin yang diperoleh dari isolasi *Curcuma longa* yaitu ; diferuloylmethane, demethoxykurkumin, dan bisdemethoxykurkumin (Nabavi *et al*, 2014).

Substitusi metoksi yang berbeda dalam struktur kimia diferuloylmethana, demethoxykurkumin, dan bisdemethoxykurkumin bertanggung jawab untuk berbagai kegiatan biologis dan farmakologis yang beragam dalam senyawa-senyawa ini (Anand *et al*, 2008). Namun demikian, ada penelitian sistematis yang menunjukkan korelasi antara karakteristik fisikokimia dan molekul senyawa ini dengan aktifitas biologis dan/atau farmakologi senyawa-senyawa tersebut. Beberapa laporan ilmiah telah menunjukkan bahwa diferuloylmethana menunjukkan aktifitas antioksidan yang jauh lebih baik dari demethoxykurkumin

dan bisdemethoxykurkumin (Somparn *et al*, 2007), sementara laporan lain telah menunjukkan demethoxykurkumin memiliki efek antioksidan yang lebih baik daripada bisdemethoxykurkumin (Somparn *et al*, 2007 ; Anand *et al*, 2008). Pengamatan-pengamatan ini menunjukkan bahwa substitusi o-metoksi (OMe) bertanggung jawab untuk kegiatan antioksidan yang berbeda dari diferuloylmethana, demethoxykurkumin, dan bisdemethoxykurkumin (Singh *et al*). Telah dibuktikan juga bahwa interaksi ikatan antara hidrogen dengan cincin fenol (kelompok hydroxy dan o-metoksi) dalam senyawa diferuloylmethana secara signifikan mempengaruhi energi ikatan O-H dan potensi penyumbangan hidrogen, yang berakhir pada kemampuan antioksidan yang lebih baik (Anand *et al*, 2008).

2.4.2 Kurkumin sebagai Antioksidan

Beberapa laporan menunjukkan kurkumin memiliki kapasitas antioksidan kuat dimana terjadi penurunan peroksidasi lipid dan stres oksidatif dalam beberapa jaringan (Nabavi *et al*, 2014). Tindakan-tindakan protektif ini dapat terjadi karena kemampuan kurkumin untuk memodifikasi enzim antioksidan seperti superoksida dismutase, katalase, dan glutathion peroksidase (Nabavi *et al*, 2014). Dalam konteks ini, kurkumin telah terbukti lebih aktif daripada vitamin E (Shishodia *et al*, 2006).

Kurkumin juga turut menurunkan ekspresi mediator proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), *Interleukelin-6* (IL-6) dan *Monosit Chemotactic Protein 1* (MCP-1) melalui pengurangan kelompok protein mobilitas tinggi kotak-1 (HMGB1), *toll-like Receptor 4* (TLR4) dan ekspresi TLR2 dalam model tikus CCl₄ yang diinduksi fibrogenesis. Selain itu kurkumin dapat mengurangi keparahan derajat fibrosis hati akibat induksi CCl₄ melalui

penghambatan TGF- β 1 / jalur Smad dan ekspresi *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF). Sebagai tambahan, proses ini juga akan merangsang aktifitas *Peroxisom proliferator-activated receptor gamma* (PPARG) dalam HSC, yang berdampak mengurangi proliferasi sel, menginduksi apoptosis dan menekan ekspresi gen matriks ekstraseluler (Zhao *et al*, 2014).

2.4.3 Kurkumin sebagai Antifibrosis

Bukti menunjukkan bahwa fibrosis dan sirosis bersifat reversibel. Penginduksian HSC menjadi apoptosis berkaitan dengan proses reversibel fibrosis (Elsharkawy *et al*, 2005) dan oleh karena itu proses yang mempengaruhi aktivasi dan proliferasi HSC dapat membantu mencegah atau membalikkan fibrosis itu sendiri. Dalam HSC, kurkumin mengatur kerja beberapa antioksidan, antiinflamasi, antifibrogenik dan efek antiproliferatif. Penelitian menunjukkan bahwa kurkumin menghambat fibrosis hati pada model tikus dengan mengurangi stres oksidatif dan menghambat aktivasi HSC serta ekspresi gen kolagen α 1 (Bruck *et al*, 2007). Selain menghambat ekspresi kolagen α 1, kurkumin juga mencegah pembentukan dan pengembangan matriks ekstraselular dengan menghambat sintesis fibronectin dan ekspresi gen otot halus aktin- α , melalui peningkatan ekspresi matriks metalloproteinase-2 dan -9 dan menekan ekspresi *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) (Connell dan Rushworth, 2008).

Beberapa jalur sinyal intraselular yang diatur oleh kurkumin dalam HSC termasuk ERK, JNK, AP-1, PPARG dan NF- κ B (Hsu dan Cheng, 2007). Kurkumin memiliki peranan penting pada efek jalur PPARG pada aktivasi, proliferasi dan ekspresi matriks-metaloproteinase HSC (Hsu dan Cheng, 2007). Namun, peran NF- κ B dan jalur ERK MAP kinase masih kurang jelas meski ERK MAP kinase dan

aktifasi NF-kB terkait erat dengan aktifasi HSC, dan NF-kB merupakan regulator penting dari stres oksidatif (Connell dan Rushworth, 2008).

Aktifasi PPAR γ melalui induksi kurkumin menghasilkan penghambatan ekspresi NF-kB dalam HSC (Xu et al., 2003). Selain itu, dalam penelitian yang sama melaporkan bahwa jalur NF-kB dan ERK MAP kinase diperlukan untuk ekspresi CTGF, faktor kunci pertumbuhan fibrogenik yang dihasilkan oleh HSC. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ERK MAP kinase dapat meningkatkan NF-kB dan kinase ini juga diperlukan untuk ekspresi kolagen $\alpha 1$. Kesimpulannya kurkumin dapat menekan ekspresi CTGF dalam HSC dengan menghambat aktifasi NF-kB dan ERK MAP kinase. Penelitian sejauh ini menunjukkan bahwa kurkumin dapat memiliki peran dalam pengaturan beberapa jalur pro-inflamasi dan fibrogenik dalam HSC, dan oleh karena itu dapat menjadi terapi potensial fibrosis hati masa depan (Connell dan Rushworth, 2008).

2.4.4 Pengaruh Kurkumin Terhadap Kadar IL-17 Serum

Ekspresi IL-17 dipengaruhi oleh beberapa sitokin dan kemokin, salah satunya adalah IL-23. IL-23 adalah salah satu sitokin pemicu aktifitas pro inflamasi, IL-23 menginduksi sekresi IL-17 melalui aktifasi sel T CD4⁺ dan menstimulasi proliferasi memori sel T CD4⁺. Proses IL-23 menginduksi proliferasi IL-17 melalui sel T CD4⁺ diatur oleh aktifasi dari Jak2, PI3K/Akt, *Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3), dan *Nuclear Factor kappa Beta* (NFkB). Dari penelitian ini, ditemukan adanya hubungan produksi IL-17 dipengaruhi oleh IL-23 (Cho et al, 2006).

Untuk membuktikan STAT3 memang memiliki peran dalam transduksi molekul yang mengatur langsung ekspresi IL-17, dilakukan penelitian

menggunakan kultur tikus arthritis yang diterapi oleh STAT3 siRNA. Hasil penelitian menunjukkan ekspresi gen STAT3 berkurang diikuti penurunan ekspresi IL-17 pada tikus yang diterapi dengan STAT3 siRNA. Dalam penelitian yang sama ditemukan pula hubungan NFkB dengan ekspresi IL-17, dengan menggunakan PDTC sebagai inhibitor NFkB. Hasil penelitian juga menunjukkan penurunan IL-17 sama seperti terapi menggunakan STAT3 siRNA (Cho *et al*, 2006).

Kurkumin juga dikenal sebagai salah satu inhibitor spesifik NFkB dan aktifitas anti-inflamasi lainnya (Okamoto *et al*, 2011). Ekspresi STAT3 dan NF-KB diperlukan untuk ekspresi IL-17 (Okamoto *et al*, 2011). Menurut penjelasan di atas, aksi penghambatan NF-KB dan STAT3 oleh kurkumin berhubungan dengan penurunan ekspresi IL-17.

