

HUBUNGAN KADAR IL-17 SERUM DENGAN DERAJAT FIBROSIS HATI TIKUS MODEL FIBROSIS HATI AKIBAT INDUKSI KARBON TETRAKLORIDA (CCl₄) YANG DIBERI CURCUMIN

Noerdian Syah

Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

ABSTRAK

Fibrosis hati adalah reaksi penyembuhan luka pada hati, yang ditandai dengan akumulasi jaringan matriks ekstraseluler. Dalam perkembangannya, fibrosis hati dapat menyebabkan berbagai komplikasi, antara lain; sirosis hati, gagal hati, dan kanker. Tahap akhir fibrosis sendiri, yakni sirosis hati, menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas penyakit hati di dunia. Fibrosis hati akibat induksi karbon tetraklorida (CCl₄) dapat menyebabkan kerusakan pada hati, ginjal, paru, dan susunan saraf pusat. Luka yang terjadi secara terus menerus akan mengaktifasi berbagai sitokin proinflamasi salah satunya yaitu Interleukin-17 (IL-17), sebagai hasil sekresi dari subset baru famili sel T CD4⁺, yaitu Th 17, yang telah dibuktikan dalam berbagai penelitian memiliki kontribusi yang besar pada kejadian fibrosis hati. Kurkumin, senyawa polifenol, telah digunakan sebagai anti-oksidan dan anti-inflamasi. Selain itu kurkumin telah diindikasikan sebagai obat yang potensial untuk fibrosis hati. Senyawa ini menurunkan ekspresi mediator pro-inflamasi, mengurangi stress oksidatif, serta menghambat aktivasi dan mengatur apoptosis dari *Hepatic Stellate Cells* (HSC). Penelitian ini bertujuan untuk mencari tahu hubungan pemberian kurkumin dengan proses penyembuhan fibrosis hati. Hewan coba dibagi menjadi delapan kelompok perlakuan dengan waktu paparan CCl₄ selama 9 minggu kemudian dilanjutkan dengan pemberian kurkumin secara oral pada kelompok perlakuan dan pemberian pelarut kurkumin pada kelompok kontrol dengan lama pemberian yang sama selama 2, 5, dan 9 minggu. Diakhir perlakuan, IL-17 serum diukur menggunakan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan derajat fibrosis hati dinilai dengan mikroskop pembesaran 200x setelah dicat menggunakan metode *Hematoxilin Eosin* (HE). Didapatkan hasil bahwa hubungan kadar IL-17 serum dengan derajat fibrosis hati memiliki korelasi yang lemah ($r = 0.353$).

Kata Kunci : Fibrosis hati, IL-17 serum, Karbon Tetraklorida (CCl₄), Kurkumin

ABSTRACT

Liver fibrosis is an injury healing response in the liver, which is marked by the accumulation of extracellular matrix tissue. In its development, liver fibrosis can cause a variety of complications, among others; liver cirrhosis, liver failure and cancer. The final stage of fibrosis is liver cirrhosis, is a major cause of morbidity and mortality of liver disease in the world. Fibrosis induced by carbon tetrachloride (CCl₄) can cause damage to the liver, kidneys, lungs, and central nervous system. Injuries that occur continuously activates various proinflammatory cytokines one of them is Interleukin-17 (IL-17), as a result of the secretion of a subset of new families of CD4⁺ T cells: Th 17, which has been demonstrated in numerous studies to have a great contribution in the progression of liver fibrosis. Curcumin, a polyphenol compounds, has been used as an anti-oxidant and anti-inflammatory. Besides, curcumin has been indicated as a potential treatment for liver fibrosis. This substance may decrease the expression of pro-inflammatory mediators, reduce oxidative stress, as well as inhibit the activation and regulates apoptosis of *Hepatic stellate Cells* (HSC). This study aims to find out the relationship giving curcumin with the healing process of liver fibrosis. Animals were divided into eight groups treated with CCl₄ exposure time for 9 weeks and then followed by oral administration of curcumin in the treatment group and solvent administration of curcumin on a control group with a duration of the same for 2, 5, and 9 weeks. At the end of treatment, serum IL-17 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the degree of liver fibrosis assessed with 200x magnification microscope after painted using *Hematoxilin Eosin* (HE) method. This study shows that animals treated with

curcumin have less IL-17 compared to control group. The result of this study is the relationship of serum levels of IL-17 with a degree of liver fibrosis has weak correlation ($r = 0.353$).

Keywords : Carbon Tetrachloride (CCl₄), Curcumin, IL-17 serum, Liver Fibrotic

PENDAHULUAN

Fibrosis hati adalah reaksi penyembuhan luka pada hati, yang di tandai dengan akumulasi jaringan matriks ekstraseluler¹. Fibrosis hati dalam perkembangannya dapat menyebabkan berbagai komplikasi, antara lain; sirosis hati, gagal hati, dan kanker. Tahap akhir fibrosis sendiri, yakni sirosis hati, menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas penyakit hati di dunia². Berbagai faktor patologis, seperti infeksi virus hepatitis, konsumsi alkohol, penyakit metabolik, penyakit autoimun, semua turut ikut andil dalam perkembangan penyakit fibrosis hati³. Patogenesis fibrosis hati merupakan proses yang sangat kompleks yang melibatkan sel stellata hati/Hepatic Stellate Cell (HSC) sebagai sel utama, sel kupffer, leukosit, berbagai mediator, sitokin, growth factors dan inhibitor, serta berbagai jenis kolagen⁴.

Fibrosis hati sendiri tidak menampilkan tanda dan gejala pada pasien dalam stadium awal, walau demikian komplikasi dari fibrosis hati seperti hipertensi portal dan sirosis dapat menyebabkan kematian. Pada negara maju sirosis hati merupakan penyebab kematian terbesar ketiga pada pasien yang berusia 45-56 tahun setelah penyakit kardiovaskular dan kanker⁵. Sirosis hati menempati urutan ketujuh penyebab kematian. Sekitar 25.000 orang meninggal setiap tahun akibat penyakit ini. Berdasarkan data dari organisasi kesehatan dunia⁶. Hal ini menunjukkan masih tingginya angka kejadian kerusakan hepar yang berakibat fatal, sehingga diperlukan adanya solusi yang dapat digunakan secara praktis untuk mencegah terjadinya kerusakan hepar sebelum mencapai fase kronis.

Interleukin-17 (IL-17) telah menjadi salah satu faktor utama dalam sistem imun mamalia⁷. Interleukin-17 (IL-17) dibagi dalam enam kelompok; IL-17A (yang lebih dikenal sebagai IL-17), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (disebut juga IL-25) dan IL-17F. Di antara kelompok-kelompok ini, fungsi biologis dan

regulasi dari IL-17A dan IL-17F yang sejauh ini paling dimengerti. Kedua interleukin ini memiliki rangkaian homologi yang paling kuat. Gen yang menyusun IL-17A dan IL-17F memiliki struktur yang mirip dalam kromosom yang sama pada tikus dan manusia⁸. IL-17 terutama mengatur fungsi sistem imun dengan menyekresikan senyawa-senyawa pro-inflamator seperti sitokin dan kemokin, yang akan menarik neutrofil dan makrofag ke daerah inflamasi⁸.

Walau peranannya yang tinggi dalam reaksi sebagai pro inflamatory hati, IL 17 juga dapat disekresikan oleh reaksi inflamasi penyakit lain. Beberapa penyakit tersebut adalah; inflamasi saluran nafas, inflamasi peritoneum, Rheumatoid Arthritis, kanker dan masih banyak lagi. Hal ini tentu akan berpengaruh terhadap kadar IL 17 serum sebagai variabel yang diteliti. Oleh karena itu beberapa penyakit di atas dapat menjadi faktor perancu hasil penelitian nantinya.

Hati yang telah mengalami fibrosis bukan berarti akan memiliki jaringan parut yang menetap dan tidak bisa kembali ke kondisi awal. Penelitian Iredale menunjukkan bahwa proses fibrosis dalam hati tikus, bahkan yang relatif parah dapat mengalami resolusi dengan pemulihan struktur hati normal dalam kurun waktu yang relatif singkat. Studi ini menunjukkan proses kunci dalam resolusi ini adalah hilangnya HSC teraktivasi yang dimediasi oleh apoptosis. Proses degradasi matriks hati tanpa pemberian terapi ini disebut sebagai resolusi spontan⁹.

Kurkumin, senyawa polifenol, merupakan senyawa yang berasal dari tanaman *Curcuma longa*. Kurkumin telah digunakan sebagai anti-oksidan dan anti-inflamasi obat dalam obat-obatan herbal Cina selama ratusan tahun. Baru-baru ini, kurkumin telah diindikasikan sebagai pengobatan yang potensial untuk fibrosis hati. Senyawa ini menurunkan ekspresi mediator pro-inflamasi seperti tumor

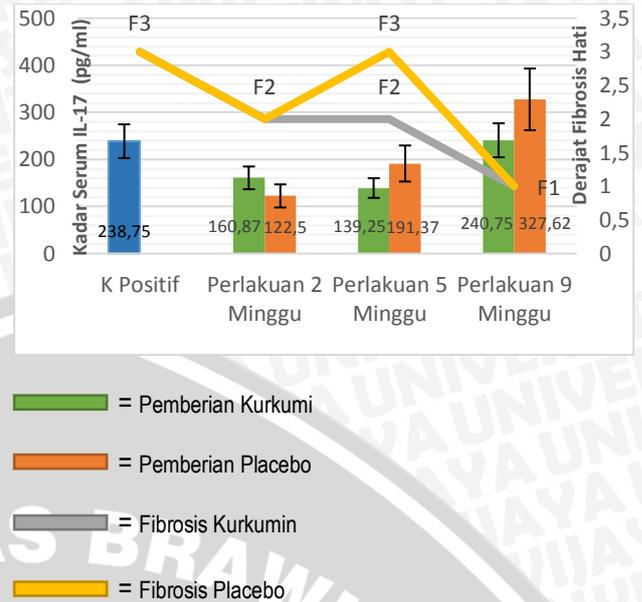
necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) dan monosit protein kemotaktik 1 (MCP-1)¹⁰. Selain itu kurkumin juga menghambat sekresi IL-17 secara tidak langsung.

Berdasarkan penjelasan tersebut, diharapkan akan terjadi penurunan kadar IL-17 serum sebanding dengan perbaikan derajat fibrosis hati. Oleh karena belum ada fakta yang membuktikan efek kurkumin terhadap derajat perbaikan fibrosis hati, maka perlu dilakukan penelitian mengenai efek kurkumin terhadap derajat perbaikan fibrosis hati dengan menilai kadar IL-17 serum.

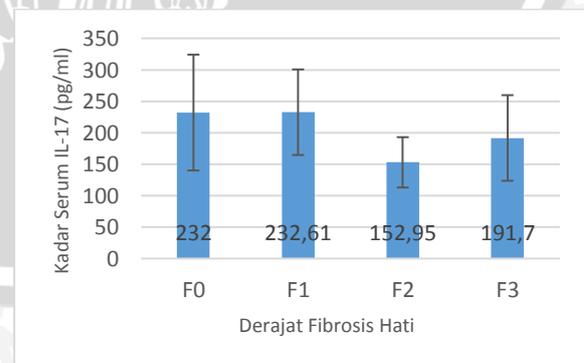
METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental in vivo pada hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) dengan analisis pada akhir perlakuan (*post test group design*) yang dilakukan di laboratorium dengan rancangan acak lengkap. Sebelum dilakukan perlakuan, tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi secara acak menjadi 8 kelompok, semua tikus diadaptasi (*acclimatized*) selama 7 hari. Tikus dalam kelompok kontrol negatif (K-negatif) tanpa diberikan injeksi CCl₄ tapi diberi injeksi NaCl dan tikus dalam kelompok kontrol positif (K-positif) dan kelompok perlakuan (KP-2 sampai KP-9) diberikan injeksi CCl₄ intraperitoneal (ip) dengan dosis 1 mg/kgBB, 2 kali per minggu selama lama perlakuan kelompok masing-masing. Proses fibrogenesis mencapai puncak pada 48 jam paska injeksi CCl₄ dan resolusi fibrosis (fibrolisis) terjadi 72 jam setelah proses fibrogenesis maksimal¹¹, oleh karena itu kurkumin diberikan pada 48 jam paska injeksi CCl₄. Dosis kurkumin diberikan sebesar 200 mg/kgBB/hari selama sesuai kelompok perlakuan¹⁰. Semua tikus dikorbankan (*sacrificed*) 48+72=120 jam (5 hari) paska perlakuan sesuai kelompok masing-masing. Pemeriksaan IL-17 serum menggunakan ELISA, pengambilan sampel jaringan hati digunakan untuk pemeriksaan mikroskopis. Derajat fibrosis diperiksa dengan kriteria *Metavir*¹².

HASIL



Pada grafik di atas dapat dilihat perbandingan kadar IL-17 serum dengan derajat fibrosis hati antara kelompok pemberian kurkumin dengan kelompok pemberian placebo. Pada kelompok pemberian kurkumin kadar IL-17 serum turun, diikuti dengan perbaikan derajat fibrosis hati. Namun pada minggu ke 9 terjadi peningkatan kadar IL-17 serum dengan derajat fibrosis hati rendah F1. Pada kelompok pemberian placebo, jika dilihat minggu ke 2 terjadi penurunan kadar IL-17 serum, kemudian kadar IL-17 serum meningkat hingga minggu ke 9. Modus derajat fibrosis hati kelompok pemberian placebo mengalami penurunan pada minggu ke 2, namun mengalami peningkatan pada minggu ke 5 dan turun kembali pada minggu ke 9 hingga derajat F1.



Grafik diatas menunjukkan hasil penelitian efek pemberian kurkumin terhadap kadar IL-17 serum yang dinilai menggunakan metode ELISA, dan derajat fibrosis hati dinilai dengan skor Metavir

yang dicat dengan pewarnaan HE. Nilai pada grafik menunjukkan rata-rata kadar IL-17 serum berdasarkan derajat fibrosisnya. Dilakukan uji analisis data antara kadar IL-17 serum terhadap derajat fibrosis hati, didapatkan ($p=0,027$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada pengaruh pada perlakuan kadar IL-17 serum terhadap derajat fibrosis hati yang terjadi pada tikus. Kemudian, dilakukan analisis Post-hoc test, untuk mengetahui derajat fibrosis mana yang memiliki beda signifikan antar kelompoknya, didapatkan perbedaan signifikan antara derajat fibrosis hati F0 ($232 \pm 92,04$ pg/ml) dengan F2 ($152,95 \pm 40,5$ pg/ml) menunjukkan nilai signifikan ($p=0,019$), dan nilai signifikan antara kelompok derajat fibrosis hati F1 ($232,61 \pm 92,04$ pg/ml) dengan F2 sebesar ($p=0,006$). Jadi, terdapat penurunan kadar IL 17 serum bermakna secara statistik antara kelompok F0 dengan F2 dan F1 dengan F2.

PEMBAHASAN

Hasil rerata kadar IL-17 serum pada kelompok K-Negatif ($168,12 \pm 15,39$ pg/ml) dan K-Positif ($238,75 \pm 60,18$ pg/ml) mengalami perbedaan yang dimana rerata kadar IL-17 serum K-Positif lebih tinggi. Pada kelompok K-Negatif 3 tikus mengalami fibrosis hati F0 dan 1 tikus mengalami fibrosis hati F1. Sedangkan pada kelompok K-Positif 3 tikus mengalami fibrosis hati F3 dan 1 tikus mengalami fibrosis hati F2. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana tikus yang diberi paparan CCl_4 selama 2 minggu untuk memperoleh kondisi fibrosis derajat 1 (F-1), 5 minggu untuk memperoleh kondisi fibrosis derajat 2 (F-2), dan 9 minggu untuk memperoleh kondisi fibrosis derajat 3 (F-3).

Pada kelompok K-Negatif yang diberikan injeksi NaCl 1cc 2x/minggu, terlihat kadar IL-17 serum yang rendah dengan modulus derajat fibrosis hati yang rendah pula. Berbeda dengan kelompok K-Positif yang diberikan injeksi CCl_4 1cc 2x/minggu memiliki kadar IL-17 serum tinggi disertai juga dengan derajat fibrosis hati yang tinggi. Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa CCl_4 merupakan agen hepatotoksin poten pada hewan¹³.

Melalui injuri akibat CCl_4 yang terjadi pada sel-sel hati tersebut, sistem imun dalam hati akan mengaktivasi berbagai sel adaptif imunitas tubuh, salah satunya sel limfosit T $CD4^+$. Sel T $CD4^+$ naif ini akan berdiferensiasi akibat induksi dari IL-6, TGF- β , IL-21, dan IL-23 menjadi sel Th 17¹⁴. Sel Th 17 yang terbentuk akan mensekresikan IL17 yang akan memicu reaksi inflamasi¹⁵. IL-17 sebagai agen pro-inflamator memicu reaksi fibrogenesis secara langsung dan tidak langsung. Secara langsung melalui induksi sel Kupffer, yang nantinya akan mensekresikan berbagai sitokin proinflamator seperti IL-6, IL-1, TNF- α dan sitokin pro fibrogenik utama yaitu TGF- β 1. Secara tidak langsung IL-17 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-17¹⁶. Reaksi inflamasi yang terus menerus akan menyebabkan pembentukan jaringan parut yang berujung pada fibrosis hati.

Pada kelompok perlakuan 2 minggu, KK-2 ($122,50 \pm 9,8$ pg/ml) dan KP-2 ($160,87 \pm 43,04$ pg/ml) juga menunjukkan perbedaan kadar IL-17 serum dengan derajat fibrosis yang berbeda. Pada KK-2 rerata kadar IL-17 serum lebih rendah dengan modulus derajat fibrosis hati F2, sedangkan pada KP-2 rerata kadar IL-17 serum lebih tinggi dengan modulus derajat fibrosis rata antara F2 dan F1. Penurunan drastis kadar IL-17 serum kedua kelompok pada perlakuan 2 minggu ini dapat disebabkan dampak dari proses negatif feedback.

Respon fase akut adalah reaksi sistemik pada organisme akibat gangguan lokal atau sistemik dalam proses homeostasis yang disebabkan oleh infeksi, cedera jaringan, trauma, pertumbuhan neoplastik atau gangguan imunologis. Dalam respon fase akut sitokin-sitokin pro-inflamasi disekresikan, dan sistem pembuluh darah serta sel-sel inflamasi akan diaktifkan. Respon ini kemudian akan meningkatkan produksi lebih sitokin dan mediator inflamasi lainnya yang menyebar ke kompartemen cairan ekstraseluler dan beredar dalam darah. Sitokin-sitokin pro-inflamasi berperan berperan dalam induksi seperti demam, katabolisme otot,

perkembangan jaringan fibroblas dan aktivasi makrofag¹⁷. Salah satu mediator pro inflamasi tersebut adalah IL-17.

Saat pemberian CCl₄ dihentikan pasca pemberian 9 minggu, reaksi respon fase akut juga turut berhenti sehingga kadar IL-17 juga turun. Turunnya kadar IL-17 sendiri berfungsi untuk melindungi organ, karena kadar IL-17 yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Dalam penelitian Silverpil et al, diteliti hubungan antara regulasi sekresi IL-23 dari IL-17 terhadap reaksi inflamasi paru. Hasil penelitian mereka menunjukkan, bahwa mekanisme umpan balik negatif dalam makrofag alveolar bertujuan untuk melindungi dari aktivitas IL-17 yang berlebihan, termasuk sel-sel Th17. Tujuan utama mekanisme ini diperkirakan untuk membatasi dampak yang berpotensi merusak jaringan dari aktivitas sistem imun yang berlebih¹⁸.

Derajat fibrosis hati pada KP-2 lebih baik dari K-Positif, dibuktikan dengan penurunan derajat fibrosis hati dari 3 tikus fibrosis hati F3 dan 1 tikus fibrosis hati F2, menjadi 2 tikus fibrosis hati F2 dan 2 tikus F1. Menurut penelitian Bruck, kurkumin menghambat fibrosis hati pada model tikus dengan mengurangi stres oksidatif dan menghambat aktivasi HSC serta ekspresi gen kolagen $\alpha 1$ ¹⁹. Selain menghambat ekspresi kolagen $\alpha 1$, kurkumin juga mencegah pembentukan dan pengembangan matriks ekstraselular dengan menghambat sintesis fibronektin dan ekspresi gen otot halus aktin- α , melalui peningkatan ekspresi matriks metalloproteinase-2 dan -9 dan menekan ekspresi *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF), CTGF sendiri adalah faktor kunci pertumbuhan fibrogenik yang disekresi oleh HSC²⁰.

KK-2 juga mengalami penurunan derajat fibrosis hati jika dibandingkan dengan K-Positif, dari awalnya 3 tikus mengalami fibrosis hati F3 dan 1 tikus mengalami fibrosis hati F2, menjadi 1 tikus mengalami fibrosis hati F3 dan 3 tikus mengalami fibrosis hati F2. Walau mengalami penurunan derajat fibrosis hati, perbaikan fibrosis hati ini tidak terlalu signifikan jika dibandingkan dengan KP-2. Dalam penelitian Iredale mengenai resolusi spontan tikus fibrosis hati, hasil data penelitian menunjukkan

bahwa fibrosis pada hati tikus, yang bahkan relatif parah dapat mengalami pemulihan dan renovasi arsitektur hati hingga normal kembali. Studi Iredale menunjukkan bahwa faktor kunci dalam resolusi ini adalah hilangnya sel HSC teraktivasi yang dimediasi oleh proses apoptosis. Proses degradasi matriks dipengaruhi oleh penurunan sel HSC teraktivasi yang telah ditunjukkan untuk mengekspresikan prokolagen-I, TIMP-1, dan TIMP-2. Kehilangan sel HSC teraktivasi saja tidak dapat menjelaskan proses resolusi fibrosis secara sepenuhnya dan, khususnya, durasi seberapa cepat resolusi spontan tersebut dapat terjadi. Meski dalam penelitian Iredale degradasi matriks fibril kolagen terjadi 7 hari pasca penghentian injeksi CCl₄ 0,2 ml/100g selama 4 minggu⁹.

Pada kelompok perlakuan 5 minggu, KK-5 ($191,37 \pm 17,99$ pg/ml) dan KP-5 ($139,25 \pm 16,59$ pg/ml) juga menunjukkan perbedaan kadar IL-17 serum dengan derajat fibrosis yang berbeda. Rerata kadar IL-17 serum KP-5 lebih rendah daripada KK-5, walau pada perlakuan 2 minggu rerata kadar IL-17 serum KP-2 lebih tinggi dari KK-5.

Pada kelompok perlakuan 9 minggu, KK-9 ($327,62 \pm 69,05$ pg/ml) dan KP-9 ($240,75 \pm 7,12$ pg/ml), hasil kadar IL-17 serum kedua kelompok menunjukkan peningkatan dimana kadar IL-17 serum KK-9 lebih tinggi dari KP-9. Peningkatan kadar IL-17 serum ini dapat disebabkan oleh sekresi IL-17 dari organ lain serta bioavailabilitas kurkumin yang buruk.

Organ lain yang dapat mengalami inflamasi akibat induksi CCl₄ selain hati adalah sistem pencernaan, sistem pernafasan, sistem urinari dan sistem saraf pusat¹³. Hati dan ginjal adalah organ utama toksisitas CCl₄ oleh karena jalur inhalasi atau konsumsi¹³. 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, terutama pada pemberian dosis CCl₄ yang tinggi¹³. Apabila organ-organ tersebut mengalami kerusakan, maka akan terjadi reaksi injuri seperti yang terjadi pada hati, yang berujung pada sekresi IL-17 sebagai agen pro-inflamator yang memicu inflamasi. Selain itu IL-17

tidak hanya disekresikan oleh sel Th 17 saja, melainkan juga oleh Sel T CD8⁺, sel *Natural Killer*, sel *Natural Killer T*, dan sel neutrofil²¹. Sekresi IL-17 jaringan ini akan masuk ke sirkulasi sistemik dan akan meningkatkan kadar IL-17 serum sehingga kadar IL-17 serum akan naik.

Berbagai penelitian membuktikan bahwa kurkumin memiliki absorpsi, biodistribusi, metabolisme dan bioavailabilitas yang buruk²². Salah satu pengamatan utama yang berhubungan dengan penelitian kurkumin adalah pengamatan pada tingkat konsentrasi serum yang sangat rendah. Studi yang pertama dilaporkan untuk memeriksa penyerapan, distribusi, dan ekskresi kurkumin adalah penelitian oleh Wahlstrom dan Blennow pada tahun 1978 menggunakan tikus Sprague-Dawley, hasil penelitian mereka adalah kadar kurkumin dalam plasma darah tikus setelah pemberian oral 1 g / kg menunjukkan bahwa kurkumin diserap buruk oleh usus. Tahun 1980, Ravindranath et al, menunjukkan setelah administrasi oral kurkumin 400 mg pada tikus, tidak ditemukan konsentrasi kurkumin dalam darah jantung, namun ditemukan kadar kurang dari 5 µg/mL dalam darah porta setelah 15 menit sampai 24 jam pasca administrasi²³.

Pan *et al.*, misalnya, menyelidiki sifat farmakokinetik kurkumin diberikan baik secara oral atau intraperitoneal pada tikus. Dengan pemberian kurkumin oral 1,0 g / kg, hasil kadar plasma rendah sebesar 0,13 µg / mL muncul dalam plasma setelah 15 menit, sementara tingkat plasma maksimum 0,22 µg / mL diperoleh pada 1 jam setelah pemberian; konsentrasi plasma kemudian menurun di bawah batas deteksi dalam 6 jam. Hasil tingkat kurkumin plasma yang berbeda ditemukan setelah pemberian intraperitoneal 0,1 g / kg. Tingkat kurkumin plasma memuncak (2,25 mg / mL) dalam waktu 15 menit dari administrasi dan menurun dengan cepat dalam 1 jam²⁴.

Penelitian Prasad menunjukkan distribusi kurkumin berurutan dalam usus, limpa, hati dan ginjal sebesar 177.04, 26.06, 26.90, and 7.51 µg/g setelah 1 jam injeksi intraperitoneal dengan dosis (0.1 g/kg). Jauh dari konsentrasi saat dosis diberikan²². Akibat kadar plasma kurkumin yang

rendah, organ-organ selain hati yang mengalami kerusakan tidak dapat sembuh, inflamasi terus terjadi sehingga IL-17 terus disekresikan yang nantinya akan masuk sirkulasi sistemik menyebabkan peningkatan kadar IL-17 serum.

Berdasarkan uraian di atas, maka hipotesis bahwa terdapat hubungan antara kadar IL-17 serum dengan perbaikan derajat fibrosis hati terbukti. Pemeriksaan kadar IL-17 serum terhadap pemberian kurkumin pada tikus model fibrosis yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄) dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya lamanya perlakuan fibrosis, lama pemberian kurkumin, dan respon fisiologis tubuh tikus terhadap perlakuan. Dengan demikian, peneliti merasa bahwa pemberian kurkumin selama 2 minggu atau efektif untuk menurunkan kadar IL-17 serum dan baik untuk memperbaiki derajat fibrosis hati pada tikus model fibrosis. Tetapi pemeriksaan kadar IL-17 serum sebagai marker untuk mengetahui derajat fibrosis hati kurang bisa diterapkan, karena spesifitasnya yang kurang melihat banyaknya faktor yang dapat mempengaruhi perubahan kadar IL-17 serum.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa hipotesis penelitian terbukti, yaitu:

1. Pemberian kurkumin lebih menurunkan kadar IL-17 serum pada tikus model fibrosis yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄) dibanding tanpa pemberian kurkumin.
2. Pemberian kurkumin efektif memperbaiki derajat fibrosis hati pada tikus model fibrosis yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄) dibanding tanpa pemberian kurkumin.
3. Terdapat perbedaan rerata kadar IL-17 serum dan derajat fibrosis hati yang bermakna antara kelompok pemberian kurkumin dengan kelompok tanpa pemberian kurkumin.
4. Secara keseluruhan kadar IL-17 serum berbanding terbalik dengan perbaikan

derajat fibrosis hati baik dalam kelompok yang diberikan kurkumin maupun kelompok tanpa pemberian kurkumin.

SARAN

1. Diperlukan pemeriksaan lain yang lebih spesifik dan sensitif untuk melihat pengaruh pemberian kurkumin terhadap kadar IL-17 serum pada tikus model fibrosis yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄).
2. Pemeriksaan histopatologi hati untuk menilai derajat fibrosis akan lebih baik menggunakan pewarnaan Masson Trichrome daripada HE, karena dapat melihat jaringan fibrosis dengan lebih jelas.
3. Mempelajari kemungkinan efek samping dan efek toksisitas kurkumin apabila diberikan dalam waktu yang lama sehingga dapat diketahui lama pemberian yang tepat untuk mengatasi fibrosis hati.
4. Memastikan larutan CCl₄ dan larutan kurkumin merupakan larutan dengan perbandingan yang tepat antara zat yang dilarutkan dengan pelarutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hernandez-Gea V., Friedman SL. *Pathogenesis of Liver Fibrosis*. 2011
2. Zhao Y., Ma X., Wang J., He X., Hu Y., Zhang P., *et al*. *Molecules. Curcumin Protects against CCl₄-Induced Liver Fibrosis in Rats by Inhibiting HIF-1 α Through an ERK-Dependent Pathway*. 2014.
3. Bataller, R. and Brenner, D. Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, 115(2), pp.209-218. 2005
4. S. Anom T.I. dan Wibawa D.N. *Pendekatan Diagnosis dan Terapi Fibrosis Hati*. 2010
5. Sutadi S. M., *Sirosis Hepatitis*. 2003
6. World Health Organization (WHO). Carbon Tetrachloride in Drinking-water. *Background Document for Development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality*. WHO. Geneva. 2004
7. Onishi R. M. And Gaffen S.L. *Immunology. Interleukin-17 and Its Target Genes: Mechanisms of interleukin-17 Function in Disease*. 2010
8. Jin Wei and Dong Chen. *Emerging Microbes & Infections. IL-17 Cytokines in Immunity and Inflammation*. 2013
9. Iredale J.P., Benyon R.C., Pickering J., McCullen M., Northrop M., Pawley S., *et al*. Mechanisms of Spontaneous Resolution of Rat Liver Fibrosis. *Hepatic Stellate Cell Apoptosis and Reduced Hepatic Expression of Metalloproteinase Inhibitors*. 545-546. 1998
10. Xu J., Fu Y., Chen A. *Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ contributes to the inhibitory effects of curcumin on rat hepatic stellate cell growth*. 2003
11. Li L., Hu Z., Li W., Hu M., Ran J., Chen P., Sun Q., Establishment of a Standardized Liver Fibrosis Model with Different Pathological Stages in Rats. *Gastroenterology Research and Practice*, 1-6. 2012
12. Goodman DZ. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology ELSEVIER*. 2007
13. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Carbon Tetrachloride*. US Department of Health and Human Services. Atlanta, US. 2005
14. Lafdil, F., Miller, A., Ki, S. and Gao, B. Th17 cells and their associated cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol*, 7(4), pp.250-254. 2010
15. Mills KHG. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells. *European Journal Immunology*. 38: 2636–2649. 2008
16. Meng, F., Wang, K., Aoyama, T., Grivennikov, S., Paik, Y., *et al*. Interleukin-17 Signaling in Inflammatory, Kupffer Cells, and Hepatic Stellate Cells Exacerbates Liver Fibrosis in Mice. *Gastroenterology*, 143(3), pp.765-776.e3. 2012

17. Gruys E., Toussaint M.J.M., Niewold T.A., Koopmans S.J. *Acute Phase Reaction and Acute Phase Protein*. 2005
18. Silverpil E., Wright A.K.A., Hanssom M., Jiholt P., Henningsson L., Smith M. E. *Negative Feedback on IL-23 exerted by IL-17A during Pulmonary Inflammation*. 2013
19. Bruck R., Ashkenazi M., Weiss S., Goldiner I., Shapiro H., AeedH., et al. *Prevention of liver cirrhosis in rats by curcumin*. 2007.
20. Connell M. A. O. and SA Rushworth S. A. *Curcumin: potential for hepatic fibrosis therapy?* 2008
21. Akdis M., Burgler., Cramer R., Elwegger., Fujita H., Gomez E., Klunker S. et al. *Interleukins, from 1 to 37, and interferon-Gamma: Receptors, functions, and roles in diseases*. 2011
22. Prasad S., Tyogi A.K, Aggarwal B.B., *Recent Developments in Delivery, Bioavailability, Absorption and Metabolism of Curcumin: the Golden Pigment from Golden Spice*. 2014
23. Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. *Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises*. 2007
24. Anand P., Thomas S.G., Kunnumakkara A.B., Sundaram C., Harikumar K.B., Sung B., et al. *Biological activities of curcumin and its analogues (congeners) made by man and mother nature*. *Biochem Pharmacol* 76(11):1590–611. 2008

