

**PENGARUH LAMA PEMBERIAN KURKUMIN TERHADAP
PENURUNAN EKSPRESI TGF- β JARINGAN HATI PADA
TIKUS MODEL FIBROSIS AKIBAT INDUKSI KARBON
TETRAKLORIDA (CCL₄)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

AHMAD IKBAL PURNAWARMAN

NIM 135070100111053

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2017

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PENGARUH LAMA PEMBERIAN KURKUMIN TERHADAP PENURUNAN
EKSPRESI TGF- β JARINGAN HATI PADA TIKUS MODEL FIBROSIS AKIBAT
INDUKSI KARBON TETRAKLORIDA (CCL₄)

Oleh :

Ahmad Ikbal Purnawarman

NIM. 135070100111053

Telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 24 Januari 2017

Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I

dr. Samsul Arifin, M. Biomed

NIK. 83112707110142

Pembimbing I/Penguji II

Pembimbing II/Penguji III

dr. Supriono, Sp.PD-KGEH
NIP. 19660517 199803 1 004

Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si. Med, Sp.A (K)
NIP. 19730726 200501 1 008

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran

dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P
NIP. 19631022 199601 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ahmad Ikbal Purnawarman

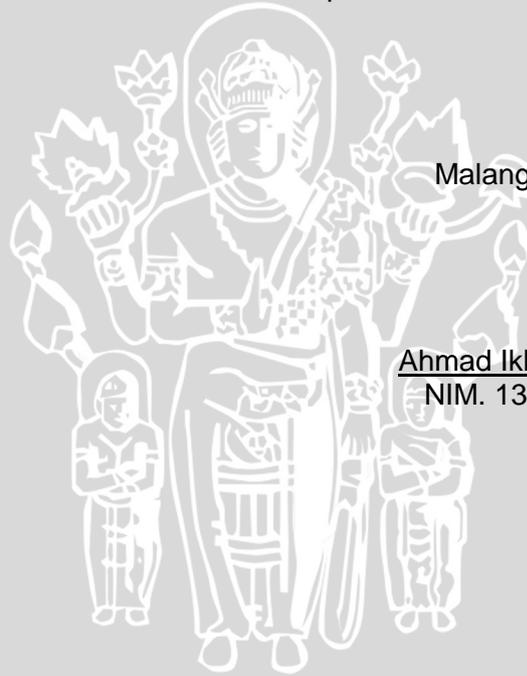
NIM : 135070100111053

Program Studi : Pendidikan Dokter

Menyatakan bahwa Tugas Akhir saya ini bukan hasil jiplakan karya milik orang lain. Apabila dikemudian hari dapat dibuktikan bahwa tugas akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi perbuatan tersebut.

Malang, Januari 2017

Ahmad Ikbal Purnawarman
NIM. 135070100111053



KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini dengan lancar dan tepat waktu.

Tugas Akhir disusun sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran dengan judul “Pengaruh Lama Pemberian Kurkumin terhadap Penurunan Ekspresi TGF- β Jaringan Hati pada Tikus Model Fibrosis Akibat Induksi Karbon Tetraklorida (CCl₄)”.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada :

1. dr. Supriono, Sp.PD-KGEH sebagai pembimbing pertama yang dengan sabar dan penuh perhatian membimbing untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si. Med, Sp.A (K) sebagai pembimbing kedua yang dengan sabar dan penuh perhatian, dan senantiasa memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. dr. Samsul Arifin, M. Biomed selaku penguji yang telah memberikan masukan untuk menyempurnakan naskah Tugas Akhir .
4. dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Dokter yang telah membimbing penulis menuntut ilmu di Program Studi Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
5. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes., dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

6. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
7. Para staf di laboratorium Farmakologi dan Patologi Anatomi terutama Mas Memet, Ibu Ferrida, dan Mbak Heni, dan Mas Mijan yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Yang tercinta ibunda Ummulchair dan ayahanda Gioseffi Purnawarman serta adik saya, Ahmad Iman Athalah Purnawarman atas segala pengertian dan kasih sayangnya.
9. Teman-teman kelompok penelitian yang senantiasa saling menemani dan membantu penelitian dan penyusunan tugas akhir; Ayu, Eka, Ifa, Indra, Lazuardi, Loisa, Abduh, Rizky, Noerdian, Vivi, Yoga, Ikhsan.
10. Teman-teman yang senantiasa menemani saya belajar dan bermain; Lazuardi, Meydisya, Freddy, Arsyah, Fathimah, Thalia, Maudy, Fauzan, Cornelliuss, Hanifah, Dhia, Rizky, Dhoni, Hasan, Ervin, Allyssa, Helen, Ervin, Arief, Trika, Alif, Anthoni, Ariyoga, Givary, Kresna, Ilham, Rastha, Septha, Ari, Kevien.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, Januari 2017

Penulis



ABSTRAK

Ikbal, Ahmad. 2016. **Pengaruh Lama Pemberian Kurkumin terhadap Penurunan Ekspresi TGF- β Jaringan Hati pada Tikus Model Fibrosis Akibat Induksi Karbon Tetraklorida (CCI₄)**. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Pembimbing: (1) dr. Supriono, Sp.PD-KGEH. (2) Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si. Med, Sp.A (K).

TGF- β atau *Transforming Growth Factor* β adalah sitokin yang paling berperan dalam fibrosis hati. Injuri hepatosit mengaktifasi TGF- β dan TGF- β memediasikan *hepatic stellate cell* (HSC) serta mengaktifasi fibroblas untuk penyembuhan injuri hepatosit, termasuk pembentukan miofibroblas dan deposisi matriks ekstraseluler, sehingga terjadi kondisi fibrosis hati. Kurkumin telah terbukti memiliki efek hepatoprotektif karena kandungannya dapat menekan stres oksidatif serta menghambat perubahan HSC menjadi miofibroblas, sehingga dapat menekan produksi TGF- β . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh lama pemberian kurkumin terhadap penurunan ekspresi TGF- β jaringan hati pada tikus model fibrosis akibat paparan CCI₄ pada minggu ke-2, 5, dan 9. Sampel adalah tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi 8 kelompok, terdiri dari kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), kelompok perlakuan dengan lama pemberian kurkumin selama 2 minggu (KP2) dan kelompok kontrolnya (KK2), kelompok perlakuan dengan pemberian kurkumin selama 5 minggu (KP5) dan kelompok kontrolnya (KK5), kelompok perlakuan dengan pemberian kurkumin selama 9 minggu (KP9) dan kelompok kontrolnya (KK9). Dari hasil penghitungan, didapatkan rerata ekspresi TGF- β jaringan hati sebagai berikut (sel), KN=4,4; KP=36,825; KP2=4,3; KK2=65,375; KP5=7,575; KK5=94,525; KP9=22,225; dan KK9=22,525. Dari hasil penelitian ini, didapatkan perbedaan yang bermakna antara 8 kelompok perlakuan ini (*one way ANOVA* $p=0,000$). Uji korelasi *Pearson* menunjukkan bahwa terdapat korelasi negatif antara lama pemberian kurkumin dengan penurunan ekspresi TGF- β jaringan hati dengan angka koefisien korelasi sebesar 0,741 dan angka signifikansinya sebesar 0,006. Uji regresi linier menunjukkan bahwa perlakuan berpengaruh sebesar 54,8% terhadap penurunan ekspresi TGF- β jaringan hati. Kesimpulan dari penelitian ini adalah semakin lama pemberian kurkumin, semakin kecil penurunan ekspresi TGF- β jaringan hati.

Kata Kunci: Fibrosis hati, Karbon Tetraklorida, Kurkumin, TGF- β , *Transforming Growth Factor* β .

ABSTRACT

Ikbal, Ahmad. 2016. **The Effect of Duration of Curcumin Therapy on the Decreasing Expression of TGF- β in Rat's Liver Tissue Induced by Carbon Tetrachloride (CCI₄)**. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Supriono, Sp.PD-KGEH. (2) Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si. Med, Sp.A (K).

TGF- β or *Transforming Growth Factor* β is cytokine that has the most major role in liver fibrosis. The injury of hepatocyte gives stimulus to TGF- β activation and it mediates hepatic stellate cell (HSC), activates fibroblast for hepatocyte healing, including myofibroblast formation and extracellular matrix deposition, so that liver fibrosis is occurred. Curcumin is proven for its hepatoprotective effect produced by its antioxidant composition able to suppress oxidative stress, inhibit the transformation of HSC into myofibroblast, and results in the suppression liver tissue TGF- β expression. This study is aimed to test the effect of the duration of curcumin therapy on the decreased expression of TGF- β in rat's liver tissue induced by carbon tetrachloride in week-2, 5, and 9 of curcumin administration. Samples are taken from male Wistar rat which is divided into 8 groups that consist of negative control (KN), positive control (KP), the curcumin-given treatment group for 2 weeks (KP2) and it's control (KK2), the curcumin-given treatment group for 5 weeks (KP5) and it's control (KK5), and the curcumin-given treatment group for 9 weeks (KP9) and it's control (KK-9). The results of quantification are as follows (cell), KN=4,4; KP=36,825; KP2=4,3; KK2=65,375; KP5=7,575; KK5=94,525; KP9=22,225; dan KK9=22,525. The result of this experiment shows that there is a significant difference between the 8 groups of samples (One Way ANOVA $p=0,000$) with normal and homogenous data distribution. Pearson correlation shows that there is a negative correlation between the duration of curcumin treatment and the decreasing expression of TGF- β in rat's liver tissue, with correlation coefficient in the amount of 0,741 and significancy in the amount of 0,006. Linear regression test shows that the treatment gives 54,8% contribution to the decreasing of TGF- β 's expression in liver tissue. In conclusion, the longer of duration of curcumin therapy given, the smaller amount of decreasing TGF- β 'expression in rat's liver tissue will be.

Keywords: Liver fibrosis, Carbon Tetrachloride (CCI₄), Curcumin, TGF- β , *Transforming Growth Factor* β .

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Daftar Singkatan	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Fibrosis Hati	
2.1.1 Pengertian Fibrosis Hati	5
2.1.2 Etiologi Fibrosis Hati	6
2.1.3 Patogenesis Molekuler Fibrosis Hati	9
2.1.4 Penentuan Derajat Fibrosis Hati	10
2.2 <i>Transforming Growth Factor β1</i>	
2.2.1 Tinjauan Umum TGF β1	13
2.2.2 Peran TGF β1 pada Fibrosis Hati	14
2.2.3 Ekspresi TGF β1 Jaringan Hati	15
2.3 Karbon Tetraklorida	
2.3.1 Definisi	16
2.3.2 Toksisitas pada Hewan Coba	16
2.3.3 Hepatotoksisitas	17
2.3.4 Mekanisme Fibrosis Akibat Induksi CCl4	18



2.4 Kurkumin	
2.4.1 Definisi	18
2.4.2 Peran Kurkumin pada Fibrosis Hati	19
2.4.3 Pengaruh Kurkumin terhadap Ekspresi TGF β 1 Jaringan Hati	21
2.4.4 Metabolisme Kurkumin	21

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian	23
3.2 Hipotesis Penelitian	25

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian	26
4.2 Populasi dan Sampel	
4.2.1 Populasi	28
4.2.2 Sampel	28
4.2.3 Kriteria Sampel	
4.2.3.1 Kriteria Inklusi	29
4.2.3.2 Kriteria Eksklusi	29
4.3 Variabel Penelitian	
4.3.1 Variabel Bebas	29
4.3.2 Variabel Tergantung	29
4.3.3 Variabel Kontrol	30
4.4 Waktu dan Tempat Penelitian	30
4.5 Alat dan Bahan	
4.5.1 Alat	30
4.5.2 Bahan	31
4.6 Definisi Operasional	32
4.7 Prosedur Penelitian dan Pengukuran Data	
4.7.1 Pengelolaan dan Pemeliharaan Tikus Putih	
4.7.1.1 Pengelolaan dan Pemeliharaan	34
4.7.1.2 Perlakuan Fisik	35
4.7.1.3 Perlakuan Perilaku	36
4.7.1.4 Rasa Nyeri	38
4.7.1.5 Bahaya Potensial	39

4.7.2 Pembuatan dan Pemberian Larutan CCl ₄	39
4.7.3 Pembuatan Larutan Kurkumin	40
4.7.4 Pembedahan dan Pengambilan Organ	40
4.7.5 Pengukuran Ekspresi TGF- β 1 Jaringan.....	41
4.7.6 Pengukuran Histopatologi Fibrosis Hati	42
4.7.7 Bagan Alur Penelitian	44
4.8 Uji Analisis Data	45
4.9 Penulisan dan Pelaporan Hasil Penelitian	46

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian	49
5.2 Analisis Data	
5.2.1 Uji Asumsi Data	57
5.2.2 Uji Normalitas Data	57
5.2.3 Uji Homogenitas Ragam Data	58
5.2.4 Uji Hipotesis Komparatif	58
5.2.5 Analisis <i>One Way</i> Anova	59
5.2.6 Analisis Post Hoc <i>Tukey</i>	60
5.2.7 Analisis Korelasi <i>Pearson</i>	61
5.2.8 Analisis Regresi Linear	62

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	64
6.2 Keterbatasan Penelitian	71

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan	72
7.2 Saran.....	72

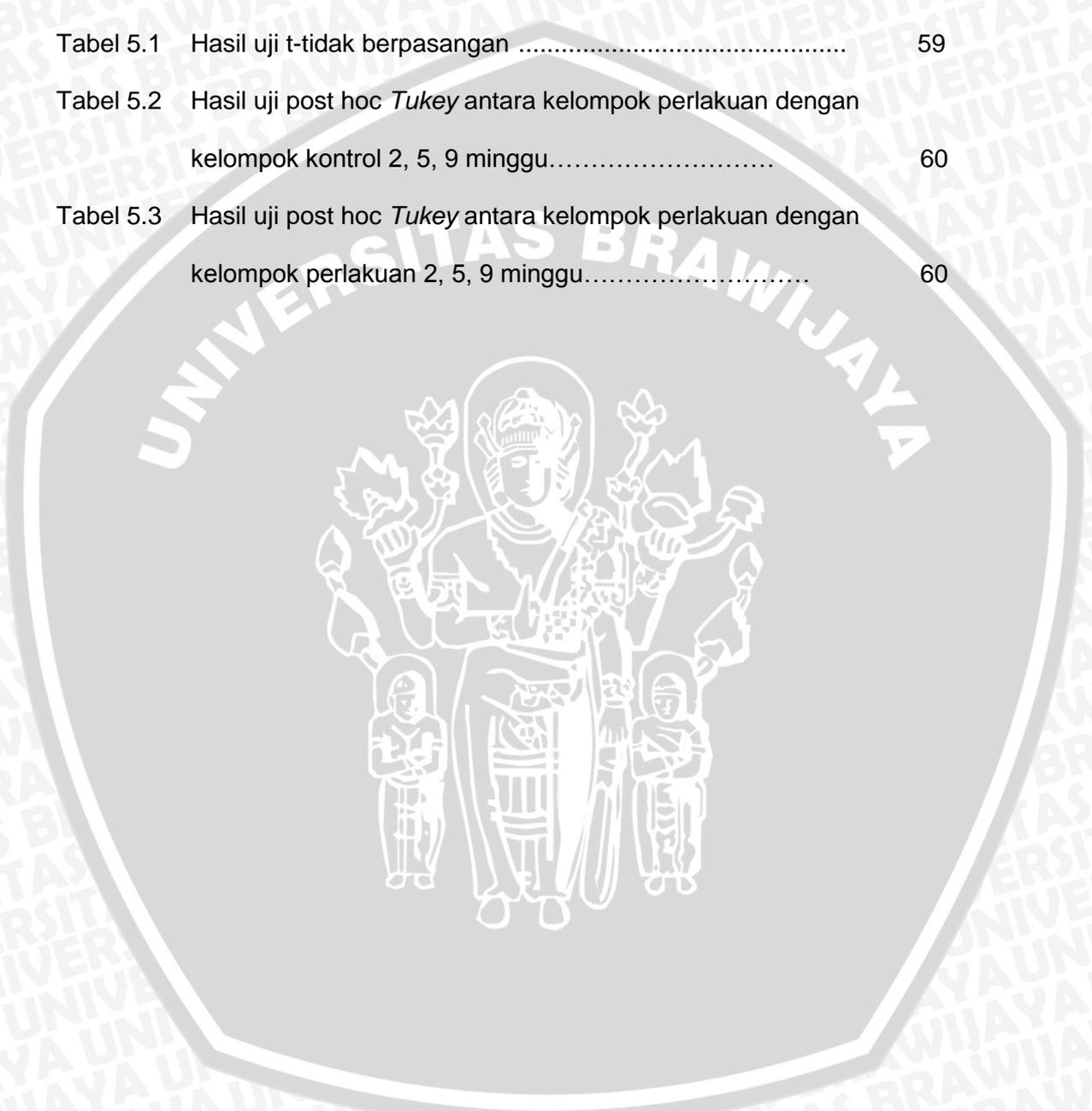
DAFTAR PUSTAKA	73
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN	85
-----------------------	-----------



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Hasil uji t-tidak berpasangan	59
Tabel 5.2 Hasil uji post hoc <i>Tukey</i> antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol 2, 5, 9 minggu.....	60
Tabel 5.3 Hasil uji post hoc <i>Tukey</i> antara kelompok perlakuan dengan kelompok perlakuan 2, 5, 9 minggu.....	60



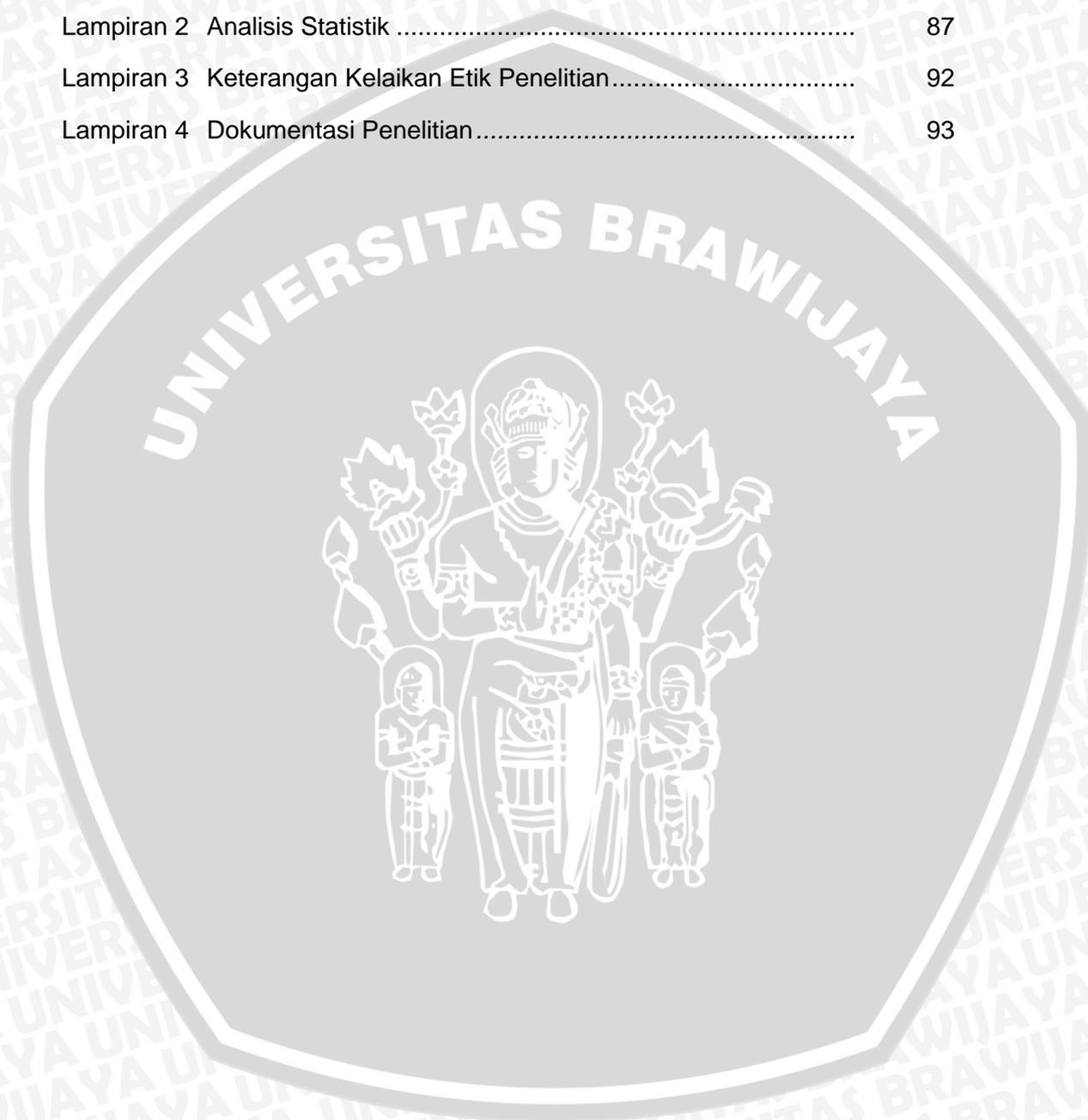
DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Skema perubahan jaringan hati yang mengalami fibrosis..	6
Gambar 2.2 Efek TGF- β dalam progresi penyakit liver kronis	16
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Mekanisme Kurkumin Menurunkan Ekspresi TGF- β Jaringan Hati	23
Gambar 4.1 Rancangan penelitian.....	28
Gambar 4.2 Alur penelitian	45
Gambar 4.3 Format tabel pelaporan hasil perhitungan	47
Gambar 4.3 Grafik korelasi yang diharapkan	48
Gambar 5.1 Gambar ekspresi TGF- β jaringan hati tikus setiap kelompok.....	50
Gambar 5.2 Grafik rerata ekspresi TGF- β jaringan hati pada kelompok kontrol negatif dan kontrol positif.....	52
Gambar 5.3 Grafik rerata ekspresi TGF- β jaringan hati pada kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 2 minggu (KP2), kelompok perlakuan 5 minggu (KP5), dan kelompok perlakuan 9 minggu (KP9).....	53
Gambar 5.4 Grafik rerata ekspresi TGF- β jaringan hati pada kelompok kontrol positif, kontrol 2 minggu (KK2), kelompok kontrol 5 minggu (KK5), dan kelompok kontrol 9 minggu (KK9)	54
Gambar 5.5 Grafik rerata ekspresi TGF- β jaringan hati pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.....	55
Gambar 5.6 Grafik selisih rerata ekspresi TGF- β jaringan hati antara kelompok kontrol dan perlakuan.....	56
Gambar 5.7 <i>Interactive Graphic</i> dari uji regresi linier	63



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Data Berat Badan Tikus, Ekspresi TGF- β Jaringan, dan Derajat Fibrosis Hati.....	85
Lampiran 2 Analisis Statistik	87
Lampiran 3 Keterangan Kelaikan Etik Penelitian.....	92
Lampiran 4 Dokumentasi Penelitian.....	93



DAFTAR SINGKATAN

Anova	: <i>Analysis of Variance</i>
ATP	: Adenosine Triphosphate
CCl3	: <i>Trichloromethyl</i>
CCl3O2	: <i>Peroxytrichloromethyl radikal</i>
CCl4	: Karbon Tetraklorida
CMC Na	: Sodium Carboxyl Methyl Cellulose
COX-2	: Siklooksigenase-2
CRP	: C-Reactive Protein
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
ERK2	: <i>Extracellular Regulated Kinase 2</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
HE	: Hematoksin Eosin
HFE	: <i>High-iron gen</i>
HSC	: <i>Hepatic Stellate Cell</i>
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
LAP	: <i>Latent Associated Peptide</i>
LTBP	: <i>Latent TGF β Binding Protein</i>
MFB	: Miofibroblas
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NAFLD	: <i>Non-Alcoholic Fatty Liver</i>
NF-kB	: <i>Nuclear transcription Factor-kappa B</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>

NSAID	: <i>Non Steroid Anti Inflammatory Drugs</i>
PAI	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PPAR- γ	: <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma</i>
RAL	: <i>Rancangan Acak Lengkap</i>
RCD	: <i>Randomized Completely Design</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SPSS	: <i>Software Statistical Product and Service Solution</i>
TE	: <i>Transient Elastography</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
Th	: <i>T helper</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>

