

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Fibrosis hati merupakan suatu kondisi persisten penyembuhan luka jaringan hati akibat penyakit hati yang kronis (Dooley dan Dijke, 2011). Stadium akhir dari fibrosis hati merupakan sirosis hati yang terjadi akibat respon terhadap virus dan metabolit toksik yang mengganggu kerja hati (Poynard *et al.* 2010). Angka kejadian sirosis hati cukup tinggi, karena berdasarkan laporan rumah sakit umum pemerintah di Indonesia, rata-rata prevalensi sirosis hati adalah 3,5% seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam, atau rata-rata 47,4% dari seluruh pasien penyakit hati yang dirawat. Perbandingan prevalensi sirosis pada pria:wanita adalah 2,1:1 dan usia rata-rata penderitanya adalah 44 tahun (Sulaiman *et al.* 2007). Sirosis hati merupakan penyebab kematian ke delapan belas di dunia, dengan prevalensi 1,3 % (WHO, 2004).

Penyebab terjadinya fibrosis hati yang tersering antara lain hepatitis B kronis, hepatitis C kronis, penyakit hati alkoholik, dan penyakit hati non alkoholik (Poynard *et al.* 2010). Fibrosis hati yang terjadi dalam waktu yang lama dapat menimbulkan sirosis hati yang dapat berujung pada kematian akibat komplikasinya, antara lain gagal hati progresif, komplikasi yang terkait dengan hipertensi porta, atau timbulnya karsinoma hepatoseluler (Kumar *et al.*, 2007). Selain itu, dalam progresi fibrosis hati, sitokin-sitokin diekspresikan oleh sel-sel yang rusak, salah satunya adalah TGF- $\beta$ , yang paling berperan dalam fibrosis hati. TGF- $\beta$  berperan pada penyakit hati kronis yang berkontribusi dalam setiap stadium progresi penyakit hati yakni inflamasi, fibrosis, sirosis, hingga kanker hati. Aktivasi TGF- $\beta$  membuat destruksi hepatosit dan memediasikan *hepatic*

*stellate cell* dan aktivasi fibroblas untuk penyembuhan, termasuk pembentukan miofibroblas dan deposisi matriks ekstraseluler (Dooley dan Dijke, 2011).

Fibrosis hati dengan derajat ringan dan sedang telah terbukti bersifat reversibel, walaupun tidak sepenuhnya reversibel pada hati yang telah mengalami sirosis (Liu *et al.*, 2013). Resolusi spontan fibrosis hati akan terjadi apabila stimulus yang menyebabkan inflamasi kronis atau berulang pada hati dihilangkan (Pellicoro *et al.*, 2012). Intervensi dapat dilakukan untuk mencegah progresi fibrosis hati, mengobati komplikasi akibat fibrosis, mencegah sirosis dan kanker hati, atau deteksi sedini mungkin dengan pemeriksaan penunjang, dan yang terakhir adalah transplantasi hati (Sulaiman *et al.* 2007). Penatalaksanaan dengan hepatoprotektor saat ini sudah sering dilakukan, dan obat golongan hepatoprotektor sudah banyak beredar di Indonesia. Penggunaan hepatoprotektor bertujuan untuk menjaga fungsi sel-sel hati dan membantu mempercepat penyembuhan (Wijayati, 2002). Namun, sejauh ini belum ada protokol mengenai lama pemberian yang jelas mengenai penggunaan zat-zat hepatoprotektor untuk menghentikan progresivitas fibrosis hati.

Salah satu contoh zat hepatoprotektor yang digunakan dalam klinik adalah zat pewarna kuning yang terkandung dalam rimpang *Curcuma longa* Linn (*Zingiberaceae*), yaitu kurkumin. Mekanisme hepatoprotektif ini terjadi karena kurkumin menghambat aktivasi *hepatic stellate cell* (HSC) dan fibrogenesis, menginduksi apoptosis HSC, serta kandungan antioksidan pada kurkumin mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antaron superoksida, sehingga dapat mencegah kerusakan sel hepar, menekan proses inflamasi, sehingga diharapkan ekspresi TGF- $\beta$  jaringan hati dapat menurun (Lin *et al.*, 2009; Rivera-Espinoza dan Muriel, 2009). Penelitian sebelumnya telah

membuktikan bahwa pemberian kurkumin selama 6 minggu dapat menghambat ekspresi TGF- $\beta$  jaringan hati tikus fibrosis akibat paparan CCl<sub>4</sub> (Yao *et al.*, 2012). Namun, belum ada penelitian yang membandingkan pengaruh lama pemberian kurkumin terhadap penurunan TGF- $\beta$  jaringan hati pada tikus model fibrosis pada beberapa rentang waktu, oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh lama pemberian kurkumin terhadap penurunan ekspresi TGF- $\beta$  jaringan hati pada tikus model fibrosis akibat paparan CCl<sub>4</sub> pada beberapa rentang waktu.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah lama pemberian kurkumin pada model tikus fibrotik yang dipapar dengan CCl<sub>4</sub> berkorelasi terhadap penurunan ekspresi TGF- $\beta$  jaringan hati?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

1. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan lama pemberian kurkumin yang efektif terhadap penurunan ekspresi TGF- $\beta$  jaringan hati pada tikus model fibrosis

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur ekspresi TGF- $\beta$  jaringan hati pada tikus model fibrosis yang diberikan dan pelarut kurkumin selama 2, 5, dan 9 minggu
2. Menganalisis korelasi lama pemberian kurkumin terhadap penurunan ekspresi TGF- $\beta$ 1 jaringan hati pada tikus model fibrosis

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh lama pemberian kurkumin terhadap penurunan kadar TGF- $\beta$  jaringan hati pada tikus model fibrosis.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat bermanfaat untuk memperkuat bukti mengenai manfaat kurkumin sebagai hepatoprotektor pada penatalaksanaan fibrosis hati untuk menekan progresi fibrosis hati.

