

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dalam tubuh manusia, hati merupakan salah satu organ yang berperan penting dalam mempertahankan hidup. Hati adalah organ intestinal terbesar dengan berat antara 1,44 – 1,66 kg atau kurang lebih 2,5% dari berat badan orang dewasa yang menempati kuadran kanan atas abdomen di bawah diafragma dan merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks (Cotran *et al.*, 2005).

Kondisi hati yang sehat mempunyai kemampuan metabolisme yang baik pula. Hati juga dapat melakukan regenerasi pada sel-selnya saat terjadi kerusakan. Namun, apabila kerusakan yang ditimbulkan sangat parah dan berlangsung lama, proses regenerasi atau pergantian sel-sel hati itu tidak akan sempurna, dan dapat menyebabkan hati membentuk jaringan parut (*scar tissue*) atau adanya akumulasi matriks ekstraseluler (*extracellular matrix*, ECM) atau bisa disebut fibrosis hati (Meng *et al.*, 2012). 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).

Ada beberapa penyakit hati dan kondisi yang dapat menyebabkan fibrosis lalu menjadi sirosis hati, yaitu hepatitis kronis, *hemochromatosis*, penyalahgunaan alkohol dalam jangka waktu panjang, serta *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) (Wong *et al.*, 2015). Selain itu keterpaparan zat toksik yang kronis terhadap hati seperti *N-nitrosodimethylamine*, karbon tetraklorida

(CCl₄), dan *thiocetamide* juga dapat menyebabkan fibrosis hati (Bhala *et al.*, 2011).

Angka kejadian fibrosis hati ini masih tinggi di negara-negara berkembang maupun negara-negara maju. Menurut data dari *World Health Organization* (2004), stadium akhir dari fibrosis yaitu sirosis hati merupakan penyebab kematian ke-18 di dunia dengan prevalensi 1,3% (prevalensi laki-laki lebih besar dari wanita). Di Indonesia berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013, prevalensi penyakit organ hati 2 kali lebih tinggi dibandingkan pada tahun 2007. Indonesia merupakan negara dengan pengidap hepatitis terbesar nomor 2 di Asia Tenggara. Diperkirakan sebanyak 9% akan berkembang menjadi *chronic liver disease*, sebanyak 10% menjadi fibrosis hati, dan kemudian akan menjadi kanker hati (Riskesdas, 2013).

Pada pasien penderita fibrosis hati, ditemukan peningkatan konsentrasi dari *Malondialdehyde*, TGF β , dan TNF α . *Malondialdehyde* (MDA) merupakan metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas (Asni *et al.*, 2009). *Malondialdehyde* (MDA) dapat terbentuk apabila *Reactive Oxygen Species* (ROS), seperti radikal bebas hidroksil bereaksi dengan komponen lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak. Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan pada membran sel (Yunus, 2001). *Reactive Oxygen Species* ini nanti yang akan berpengaruh pada aktivasi dari *Hepatic Stellate Cell* (HSC) yang akan menyebabkan pembentukan jaringan parut yang berujung pada proses fibrosis pada hati.

Fibrosis hati masih bersifat reversibel yang berarti jaringan parut yang telah terbentuk dapat kembali seperti kondisi normalnya lagi. Pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa, proses fibrosis pada hati tikus relatif lebih parah, tetapi dapat mengalami resolusi pemulihan struktur hati dalam waktu yang relatif singkat. Hal ini menunjukkan bahwa hilangnya HSC teraktifasi yang dimediasi oleh apoptosis. Proses degradasi matriks hati tanpa pemberian terapi ini disebut resolusi spontan (Iredale *et al.*, 1998).

Kasus pasien dengan fibrosis ini apapun penyebabnya banyak ditemukan di klinik dan tidak jarang manifestasi klinisnya tidak spesifik sehingga penderita tidak merasa kalau dirinya sakit dan akhirnya ditemukan sudah dalam keadaan lanjut atau sirosis. Hingga saat ini, terapi yang dapat dilakukan adalah untuk mengeliminasi penyebab fibrosis hati, mencegah progresi kerusakan hati, mengobati komplikasi akibat sirosis, mencegah kanker hati atau deteksi sedini mungkin dengan pemeriksaan penunjang, dan transplantasi hati (Akbar, 2007).

Terapi fibrosis saat ini juga sering diberikan hepatoprotektor. Penggunaan hepatoprotektor bertujuan untuk menjaga fungsi sel-sel hati dan membantu mempercepat penyembuhan (Wijayati, 2002). Obat golongan hepatoprotektor sudah banyak beredar di Indonesia. Namun sejauh ini, lama pemberian mengenai penggunaan zat-zat hepatoprotektor untuk menghentikan progresivitas fibrosis hati belum jelas.

Salah satu tanaman obat yang diduga merupakan hepatoprotektor adalah temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang banyak tumbuh di berbagai daerah di Indonesia. Pada temulawak ini telah berhasil diisolasi bahan aktifnya, yaitu *kurkuminoid* yang terdiri dari *kurkumin*, *beta curcumene*, *curcumene*,

xanthorrhizol, dan *germacron*. Telah dilaporkan bahwa kurkumin yang diisolasi dari temulawak ini mempunyai efek antioksidan (Rajakumar and Rao, 1994; Brouet and Oshima, 1995; Osawa et al., 1995). Kurkumin ini terbukti dapat memberikan efek hepatoprotektif yang potensial pada penyakit hati kronis akibat virus, alkohol dan zat toksin seperti CCL₄ (O'Connell dan Rushworth, 2008). Mekanisme hepatoprotektif ini terjadi karena antioksidan pada kurkumin mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida sehingga dapat mencegah dan memperbaiki kerusakan sel hepar. Selain itu, kurkumin juga menekan proses inflamasi sehingga diharapkan ekspresi kadar sitokin pro-inflamasi sebagai *marker* sirosis hati dapat menurun (Rivera et al., 2009).

Fibrosis hati akibat zat toksik CCL₄ akan meningkatkan radikal bebas dalam tubuh dan memicu terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif akan meningkatkan kadar MDA jaringan hati maupun serum. Terapi fibrosis hati saat ini sering diberi hepatoprotektor seperti kurkumin. Berdasarkan penelitian terdahulu kurkumin terbukti memiliki efek antioksidan guna menurunkan kadar radikal bebas atau MDA dalam tubuh. Namun seperti dikatakan diatas, belum ada informasi yang jelas mengenai lama pemberian kurkumin sebagai hepatoprotektor dalam pengobatan fibrosis hati.

Peneliti tertarik melakukan penelitian ini karena untuk mengetahui pengaruh lama pemberian kurkumin terhadap penurunan kadar *malondialdehyde* (MDA) serum pada tikus model fibrosis akibat induksi CCL₄.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah lama pemberian kurkumin berkorelasi dengan penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA) serum pada tikus model fibrosis hati akibat induksi CCL4?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Membuktikan ada korelasi antara lama pemberian kurkumin dengan penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA) serum pada tikus model fibrosis akibat induksi CCL4.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Menghitung kadar *Malondialdehyde* (MDA) serum tikus model fibrosis hati akibat induksi CCL4 setelah pemberian kurkumin pada lama pemberian yang telah ditentukan.
- Menghitung korelasi antara lama pemberian kurkumin dengan kadar *Malondialdehyde* (MDA) serum pada tikus model fibrosis akibat induksi CCL4.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

- Memberikan informasi ilmiah mengenai lama pemberian kurkumin yang sesuai sebagai hepatoprotektor pada terapi fibrosis hati.
- Menjadi referensi bagi penelitian-penelitian tahap lanjut.

1.4.2 Manfaat Praktis

- Memberdayakan tanaman yang mudah ditemukan di Indonesia menjadi obat terapi untuk fibrosis hati.
- Menjadi acuan manajemen terapi penderita fibrosis hati yang menggunakan hepatoprotektor bahan kurkumin.

