

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fibrosis Hepar

2.1.1 Definisi Fibrosis Hepar

Fibrosis hepar adalah bertumpuknya jaringan parut fibrosa di dalam hepar. Etiologi fibrosis ini diawali oleh proses regenerasi perlukaan yang tidak normal. Ketika sel-sel hepar mengalami cedera karena infeksi virus, konsumsi alkohol berlebih, racun atau faktor-faktor lain, sistem imun diaktifkan untuk memperbaiki kerusakan jaringan. Kematian (nekrosis) dari hepatosit merangsang proses inflamasi sel-sel imun untuk melepas sitokin, *growth factor*, dan zat-zat kimia lainnya.

2.1.2 Epidemiologi Fibrosis Hepar

Fibrosis hepar menyebabkan sekitar 1,5 juta kematian per tahun (WHO, 2008). Kematian ini sebagian besar disebabkan oleh stadium akhir dari fibrosis seperti sirosis hati dan kanker hepar (Naveau *et al.*, 2009). Di Indonesia, fibrosis hepar merupakan masalah kesehatan yang masih jarang disadari oleh masyarakat karena tidak menunjukkan gejala dalam kurun waktu yang lama. Sebagian besar pasien datang ke dokter sudah dalam stadium akhir sehingga memiliki kemungkinan besar mengalami kematian (WHO, 2008).

Manifestasi klinis fibrosis sangat beragam dan tidak spesifik. Fibrosis dapat muncul sebagai asimtomatik hingga menunjukkan gejala gagal ginjal. Sebanyak 40% dari total penderita sirosis tidak memiliki gejala, sedangkan penyakitnya terus berlanjut hingga tingkat yang berat. Ketika sudah masuk tahap sirosis, harapan hidup pasien selama 5 tahun sebesar 50% (Rockey, 2006).

Setiap tahun sebanyak 30000 orang meninggal akibat sirosis hepar. Di luar itu, terdapat 10000 orang yang meninggal akibat kanker liver yang merupakan karsinoma lanjutan dari sirosis (Rockey, 2006). Di negara berkembang, virus hepatitis merupakan penyebab terbanyak sirosis hepar. Sedangkan di negara maju penyebab sirosis hepar adalah Alcoholic Liver Disease (ALD), Hepatitis C Virus (HCV), dan Non-Alcoholic Steato Hepatitis (NASH) (WHO, 2008).

Berdasarkan data WHO, penyakit ini menjadi penyebab 170.000 kematian per tahun di Eropa. Angka ini di luar prevalensi karsinoma hepar yang merupakan komplikasi end-stage. WHO mencatat terdapat 47.000 kematian akibat karsinoma hepar di seluruh Eropa setiap tahun. Di Inggris, telah terjadi peningkatan jumlah penderita sebesar 50% antara tahun 1992 sampai 2001. Sedangkan di Eropa utara, terdapat peningkatan jumlah kematian akibat penyakit ini sebesar 100% (Rockey, 2006).

2.1.3 Etiologi fibrosis hepar

Transformasi sel normal menjadi sel yang fibrotik merupakan proses yang sangat rumit. Terdapat interaksi antara HSC dengan sel-sel parenkimal, sitokin, *growth factor*, berbagai protease matriks beserta inhibitornya dan MES. Faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya fibrosis hati (Friedman, 2003):

1. Cedera hati
2. Inflamasi yang ditandai oleh :
 - a. Infiltrasi dan aktivasi dari berbagai sel seperti : netrofil, limfosit, trombosit dan sel-sel endotelial, termasuk sel kupffer.
 - b. Pelepasan berbagai mediator, sitokin, *growth factor*, proteinase berikut inhibitornya dan beberapa jenis substansi toksik seperti *reactive oxygen spesies* (ROS) dan *peroksida lipid*.
3. Aktivasi dan migrasi sel HSC ke daerah yang mengalami cedera.
4. Perubahan jumlah dan komposisi MES akibat pengaruh HSC serta pengaruh berbagai sel, mediator dan faktor pertumbuhan.
5. Inaktivasi HSC, apoptosis serta hambatan apoptosis oleh berbagai komponen yang terlibat dalam perubahan MES.

2.1.4 Patogenesis Fibrosis Hepar

Fibrosis hepar berkembang sebagai respon penyembuhan terhadap semua penyebab cedera hepar kronik. Namun, pada akhirnya fibrosis ini dapat menyebabkan masalah-masalah klinis yang berkaitan dengan progresifitas hipertensi portal dan kegagalan hepar. Terjadinya

fibrosis hepar diawali dari terjadinya cedera pada hepar akibat beberapa penyebab. Saat hepar mengalami cedera, maka akan terpicu respon imun tubuh untuk mengatasi kerusakan tersebut agar tidak semakin parah (Friedman, 2003 & Bataller, 2005).

Secara rinci, patofisiologi fibrosis hepar diawali dari teraktivasinya HSCs dimana selanjutnya HSCs akan kehilangan simpanan retinil ester, dan berubah menjadi sel mirip miofibroblas. Pada fase pertama, sebelum terjadinya inflamasi, sel-sel hepar mensekresi faktor-faktor penstimulus yang akan mengaktivasi HSCs dan menekan aktifitas faktor penghambat. Pada fase kedua, selama terjadinya inflamasi, sel-sel Kupffer, sel-sel inflamasi, dan HSCs mensekresi beberapa sitokin seperti TGF- β 1 (*Transforming Growth Factor-Beta1*), PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), PAI (*Plasminogen Activator Inhibitor*), ET-1. Reduksi retinoid dalam HSC dan semua faktor sitokin tadi akan mengubah HSCs menjadi sel-sel fibroblas yang merupakan sel utama yang memproduksi matriks ekstraseluler. Pada fase yang ketiga, sel-sel fibroblas mensekresikan lebih banyak sitokin seperti TGF- β 1, PDGF, dan TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteinases*), yang selanjutnya akan mengaktifkan HSCs untuk memperbanyak jumlah sel-sel fibroblast dan menurunkan jumlah matriks ekstraseluler.

Dari beberapa sitokin tersebut, TGF- β 1 memiliki peran utama dalam pembentukan jaringan fibrosa (Bissel *et al.*, 2001). TGF- β 1 memiliki banyak aksi biologi yang berkontribusi terhadap regulasi dari produksi,

degradasi, dan akumulasi matriks ekstraseluler, baik secara langsung atau pun tak langsung. TGF- β 1 memiliki peran yang sangat penting dalam proliferasi sel fibrosit yang diikuti dengan kerusakan jaringan hepar (Leask *et al.*, 2004). Pada fibrosis hepar ini, terjadi peningkatan level TGF- β 1 yang pada awalnya merekrut sel-sel inflamasi dan fibroblast ke area cedera dan menstimulasi sel-sel tersebut untuk memproduksi sitokin-sitokin dan matriks ekstraseluler. TGF- β 1 tidak hanya menurunkan sintesis matriks ekstraseluler, tapi juga menghambat degradasinya dengan cara menstimulasi kadar MMP-inhibitor (Ogawa *et al.*, 2004). Dan TGF- β 1 juga menginduksi *Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases-1* (TIMP-1). TIMP berkombinasi dengan MMP (*Matrix Metalloproteinases*) dan menekan HSC's *ECM-decomposing* action, yang menghasilkan peningkatan sintesis matriks ekstraseluler dan penurunan degradasinya. Selain itu regenerasi hepar juga terhambat pada proses fibrosis karena terjadinya penurunan kadar metalothioneins I dan II sehingga menghambat semua proses tersebut mampu menghambat degradasi matriks dan proses regenerasi hepar secara keseluruhan (Cherian dan Kang, 2006).

2.1.5 Terapi Terdahulu

Hingga saat ini penatalaksanaan penyakit-penyakit hepar masih difokuskan untuk mengobati penyakit primernya (Rockey, 2006). Pasien dengan fibrosis karena alkohol harus abstain. Fibrosis akibat Virus

Hepatitis C diobati dengan antivirus/interferon. Penggunaan jangka panjang nucleoside/nucleotide inhibitor polymerase Virus Hepatitis B telah terbukti mencegah komplikasi liver disease tahap akhir (Anom, 2010).

Karena itu belum ada obat yang digunakan secara luas untuk mengobati fibrosis hepar (Anom, 2010). Sehingga satu-satunya penatalaksanaan fibrosis hepar yang paling rasional pada saat ini adalah transplantasi hepar. Jumlah transplantasi hepar di Eropa sangat tinggi. Berikut adalah peningkatan jumlah transplantasi hepar di negara-negara Eropa (Rockey, 2006)

1.1.6 SGOT dan SGPT

Aspartat aminotransferase (AST/ SGOT) adalah enzim yang terdapat pada jaringan dengan aktivitas metabolik tinggi, mengkatalisis konversi bagian nitrogen asam amino menjadi energi dalam siklus krebs. Enzim ini dahulu disebut glutamat-oksaloasetat transaminase (GOT) dan dirujuk sebagai GOT serum (SGOT). AST ditemukan dalam sitoplasma dan mitokondria sel hati, jantung, otot skelet, ginjal, pankreas dan eritrosit. Pada kerusakan sel-sel tersebut, AST dalam serum meninggi (Anita, 2011).

Alanin aminotransferase (ALT/SGPT) adalah enzim konsentrasi tinggi terjadi pada hati, mengkatalis kelompok amino dalam siklus krebs untuk menghasilkan energi jaringan. Dahulu disebut glutamat-piruvat transaminase srum (SGPT). ALT terdapat terutama pada sel ginjal, sel

jantung dan otot skelet. Pada kerusakan sel hati ALT meninggi di dalam serum sehingga merupakan indikator kerusakan sel hati (Anita, 2011).

AST/SGOT dan ALT/SGPT sering dianggap sebagai enzim hati karena tingginya konsentrasi keduanya dalam hepatosit, tetapi hanya ALT yang spesifik. Pada penyakit hati, kadar AST dan ALT serum umumnya naik dan turun secara bersama-sama. Bila hepatosit cedera, enzim yang secara normal berada intrasel ini masuk ke dalam aliran darah. Hepatosit sentrilobulus mengalami cedera apabila hipotensi arteri menyebabkan berkurangnya darah yang masuk ke hati atau apabila peningkatan tekanan balik akibat gagal jantung kanan memperlambat keluarnya darah dari vena sentral, pada kerusakan hipoksik ini, kadar aminotransferase menurun sampai derajat sedang (Anita, 2011).

Aspartat aminotransferase (AST) adalah salah satu enzim aminotransferase atau transaminase, yang dulu dikenal dengan "glutamat-oksaloasetat transaminase" (GOT). Enzim Aspartat aminotransferase mempunyai aktivitas mengkatalisis pemindahan yang reversibel satu gugus amino antara suatu asam amino dengan suatu asam alfa keto. AST terdapat di jantung, hati, dalam otot bergaris, ginjal juga di otak. Didalam hepatosit AST terdapat di dalam sitoplasma dan mitokondria dengan half life di dalam darah 12 – 22 jam. Nilai rujukan AST ; 10 – 38 U/L pada laki-laki dan 10-32 U/L pada perempuan (Ogawa,2004).

Bila sel mengalami cedera, enzim aminotransferase yang dalam keadaan normal berada intrasel akan keluar dari sel dan masuk ke aliran

darah. Pada gangguan yang melibatkan hati, kadar AST dan ALT serum secara umum akan naik dan turun secara bersamaan. AST akan dibebaskan dalam jumlah yang lebih besar pada gangguan hati kronis yang disertai kerusakan progresif. Hal ini terjadi karena pada gangguan yang kronis proses inflamasi mendahului proses kerusakan dan kehancuran sel hati yang pada awalnya akan menurunkan kadar ALT serum, namun kemudian AST akan dilepaskan ke dalam sirkulasi dengan konsentrasi yang lebih tinggi dari ALT oleh karena banyaknya sel hati yang hancur, dimana 80 % konsentrasi AST hepatosit berada di dalam mitokondria (Toth, 2012).

2.2 Kulit Kacang Tanah

2.2.1 Tanaman dan Jenis Kacang Tanah

Kacang tanah (*Arachis hypogaea* L.) adalah jenis tanaman leguminosa yang tumbuh tahunan. Kacang tanah merupakan tanaman yang berasal dari Amerika Selatan. Klasifikasi botani dari kacang tanah sebagai berikut (Yarrow, 1999):

Kingdom : *Plantae*
 Subkingdom : *Tracheobionta*
 Superdivision : *Spermatophyta*
 Division : *Magnoliophyta*
 Class : *Magnoliopsida*
 Subclass : *Rosidae*



Gambar 1. Kacang Tanah
(Tsigbeyet *al.*, 2003)

Family : *Fabaceae*
Genus : *Arachis L.*
Species : *Arachis hypogaea L.*

De Lucca *et al* (1987) menyatakan bahwa kulit kacang tanah yang selama ini kurang dimanfaatkan oleh masyarakat, ternyata mempunyai beberapa kandungan kimia yang bermanfaat bagi kesehatan. Kandungan kimia dari kulit kacang tanah antara lain luteolin, eriodictyol, dan 5,7-dihydroxychromone (Consultative Group on International Agricultural Research, 2004).

Kacang tanah adalah tanaman pangan urutan ke-13, sumber minyak ke-4, dan sumber protein nabati ke-3 di seluruh dunia. Kacang tanah pertama kali masuk ke Indonesia pada awal abad ke-17. Indonesia adalah penghasil kacang tanah urutan ke-5 terbesar di dunia setelah Cina, India, Nigeria, dan Amerika dengan penghasilan 1,475,000 ton pada tahun 2008 (Consultative Group on International Agricultural Research, 2004).

2.2.2 Kandungan Kulit Kacang Tanah

Kacang tanah terdiri dari biji, kulit ari (*peanut skins*), dan kulit terluar (*peanut hulls*). Kulit ari kacang tanah kaya akan senyawa antioksidan fenol seperti *chlorogenic*, *caffeic*, *coumarin* dan *ferulic acids*, *epigallocatechin*, *epicatechin*, *catechin galate*, dan *epicatechin galate* (Pin-der, *et al.*, 1992). Beberapa penelitian membuktikan bahwa luteolin adalah antioksidan terbanyak yang terdapat di dalam kulit kacang tanah,

87,9% pada MEPH setelah radiasi UV selama tiga hari (Gow-Chin dan Pin-Der, 1995). Kandungan ekstrak metanol menurun sebanding dengan menurunnya usia kacang tanah tersebut (Maestri, *et al.*, 2006). Ekstrak metanol kulit kacang tanah dengan usia yang berbeda menunjukkan aktivitas antioksidan yang serupa, 92,9 – 94,8% inhibisi peroksidasi asam linoleat (Gow-Chin, 1993).

Kulit kacang tanah termasuk dari tanaman hijau, hal ini tentu menjadikan kulit kacang tanah memiliki kandungan zat bermacam-macam salah satunya kandungannya adalah senyawa flavon (*Flavanoid*). Flavanoid memiliki berbagai macam rantai zat / senyawa yang terkandung didalamnya. Salah satunya yg paling banyak terdapat dalam kulit kacang tanah adalah Luteolin (Maestri, *et al.*, 2006)

2.2.3 Luteolin

Luteolin (3',4',5,7-tetrahydroxyflavone) adalah salah satu jenis flavonoid. Luteolin memiliki rumus molekul $C_{15}H_{10}O_6$ dan massa molekul 286,24 g/mol (Seelinger *et al.*, 2008). Molekul ini diabsorpsi dengan baik secara pasif pada jejunum dan ileum. Pada percobaan sebelumnya dengan membandingkan antara luteolin dalam ekstrak kacang tanah dan bentuk bebasnya, luteolin dalam ekstrak kacang tanah terbukti memiliki bioavailabilitas lebih tinggi daripada luteolin murni (Zhou *et al.*, 2008).

Luteolin adalah salah satu antioksidan yang memiliki banyak manfaat. Luteolin dapat menghambat angiogenesis, berpengaruh terhadap

apoptosis, mencegah karsinogenesis pada hewan coba. Zat ini berpotensi sebagai kemopreventif dan kemoterapi melalui modulasi ROS, menghambat topoisomerase I dan II, menurunkan aktivitas NF κ B, dan menghambat aktivitas PKC (Lopez-Lazaro, 2009).

Pada studi in vitro, luteolin mampu menghambat TGF- β 1, kadar α -SMA, kolagen tipe 1, dan vimentin pada kultur fibroblast paru – paru tikus (Chen *et al.*, 2010). Selain efek – efek diatas, luteolin juga terbukti mampu menurunkan aktifitas SGPT dan degradasi matriks ekstraseluler melalui inhibisi TIMPs pada jaringan fibrosis (Domitrović *et al.*, 2009). Efek regenerasi dari luteolin dapat diamati melalui induksinya pada metalothioneins I dan II (MT I/II) yang terbukti mampu mendonasikan Zn dan Cu pada metalloenzim dan faktor transkripsi yang berasosiasi pada peningkatan transkripsi, replikasi, diferensiasi dan proliferasi dari hepatosit (Cherian dan Kang, 2006).