

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kolestasis adalah suatu gangguan pembentukan atau aliran cairan empedu yang dapat disebabkan oleh adanya batu empedu, tumor, gangguan genetik ataupun adanya suatu proses inflamasi.<sup>1,2</sup> Kolestasis menyebabkan peningkatan jumlah asam empedu di dalam hepar ataupun dalam serum. Akumulasi cairan empedu yang berifat toksik di dalam hepar memiliki potensi untuk merusak sel hepar dan memicu produksi radikal bebas dalam jumlah besar. Jumlah radikal bebas dan kerusakan sel yang tinggi inilah yang menjadi faktor resiko terhadap pembentukan fibrosis hepar dan *cholestatic liver injury*.<sup>2,3</sup>

Fibrosis merupakan suatu mekanisme penyembuhan luka secara fisiologis, tetapi hal tersebut menyebabkan hepar tidak lagi bekerja secara fisiologis.<sup>4</sup> Fibrosis dapat berkembang menjadi sirosis, yang merupakan faktor penentu morbiditas dan mortalitas pasien dengan penyakit hepar,<sup>5</sup> dimana lebih dari satu juta kematian di dunia disebabkan oleh sirosis tersebut.<sup>6</sup> Beberapa penelitian dalam upaya mencegah progresifitas fibrogenesis menunjukkan hasil yang cukup memuaskan. Terapi yang ditetapkan oleh FDA untuk digunakan sebagai tatalaksana kolestasis adalah *Ursodeoxycholic Acid* (UDCA).<sup>7</sup> UDCA diketahui mampu melindungi hepar dan memperlambat laju pembentukan fibrosis.<sup>1</sup>

UDCA merupakan asam empedu dengan sifat hepatotoksik yang lebih rendah dibandingkan dengan asam empedu endogen lainnya. Berbeda dengan

empedu pada umumnya, UDCA bersifat hidrofilik.<sup>8</sup> Sifat hidrofilik UDCA melindungi sel-sel hepar dari kerusakan akibat akumulasi empedu.<sup>9</sup> Meskipun UDCA dapat melindungi hepar dari proses kerusakan akibat asam empedu, beberapa kajian lebih lanjut terhadap UDCA menunjukkan bahwa UDCA masih memiliki keterbatasan.<sup>10</sup> Beberapa penelitian kombinasi UDCA, seperti kombinasi UDCA dengan asam retinoat<sup>7</sup> atau vitamin E<sup>11</sup> mampu mengembalikan fungsi hepar lebih baik dibandingkan dengan pemberian UDCA tunggal. Oleh karena itu dibutuhkan suatu kombinasi untuk meningkatkan efektifitas UDCA dalam menghambat progresifitas fibrosis.

Organ hepar memiliki berbagai mekanisme proteksi terhadap oksidan yang terbentuk selama kolestasis, salah satunya adalah dengan memproduksi suatu antioksidan endogen.<sup>12</sup> Salah satu antioksidan endogen yang berperan dalam mempertahankan fungsi dan struktur sel hepar adalah glutathione (GSH) atau *γ-L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine*.<sup>13,14</sup> Selain berfungsi sebagai antioksidan, GSH memodulasi kematian sel, pertumbuhan sel, proses inflamasi dan proses fibrogenesis hepar. Pasien dengan kolestasis memiliki kadar GSH yang lebih rendah sehingga kecenderungan untuk membentuk fibrosis meningkat seiring dengan menurunnya jumlah GSH.<sup>15</sup>

Selain terapi UDCA tunggal, dibutuhkan suatu suplementasi glutathione sehingga mekanisme proteksi hepar terhadap oksidan meningkat. Selain untuk meningkatkan mekanisme proteksi hepar terhadap oksidan, diharapkan pemberian terapi kombinasi UDCA dan glutathione dapat menjadi suatu inovasi dalam mencegah progresifitas fibrogenesis hepar saat terjadi kolestasis.

## **1.2 Permasalahan Penelitian**

Apakah terdapat perbedaan derajat fibrosis hepar pada tikus wistar yang dilakukan ligasi duktus koledokus antara kelompok pemberian kombinasi UDCA-Glutathione dengan pemberian tunggal UDCA.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui adanya perbedaan derajat fibrosis hepar pada tikus yang dilakukan ligasi duktus koledokus antara kelompok pemberian kombinasi UDCA-Glutathione dengan pemberian tunggal UDCA.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui perbedaan derajat fibrosis hepar pada tikus wistar yang dilakukan ligasi duktus koledokus antara kelompok pemberian kombinasi UDCA- Glutathione dengan kelompok tanpa pemberian terapi.
2. Mengetahui perbedaan derajat fibrosis hepar pada tikus wistar yang dilakukan ligasi duktus koledokus antara kelompok pemberian tunggal UDCA dengan kelompok tanpa pemberian terapi.
3. Mengetahui perbedaan derajat fibrosis hepar pada tikus wistar yang dilakukan ligasi duktus koledokus antara kelompok pemberian kombinasi UDCA- Glutathione dengan kelompok pemberian tunggal UDCA.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah dan informasi mengenai efektifitas pemberian terapi kombinasi UDCA-

Glutathione dalam mencegah fibrosis hepar pada kasus akibat hambatan saluran empedu atau kolestasis.

2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk penelitian-penelitian selanjutnya

### 1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai efektifitas terapi tunggal UDCA sebagai tatalaksana kolestasis dan beberapa publikasi mengenai terapi kombinasi UDCA dengan antioksidan lain telah dipublikasikan, tetapi hingga saat ini belum ada penelitian mengenai perbedaan derajat fibrosis hepar pada tikus yang dilakukan ligasi duktus koledokus antara kelompok pemberian kombinasi UDCA-Glutathione dengan pemberian tunggal UDCA, walau beberapa penelitian telah mengkaji mengenai kombinasi UDCA dan antioksidan lain serta memeriksa gambaran histopatologi hepar pada kelompok perlakuan.v

**Tabel 1 Keaslian Penelitian**

	<b>PENELITI DAN JUDUL</b>	<b>METODE</b>	<b>HASIL</b>
1	Pietu F, dkk . <i>Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Long- term results. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2012</i> <sup>11</sup>	Penelitian dengan subjek penelitian 101 pasien dengan peningkatan kadar ALT dan AST persisten serta diagnosis histopatologi steatohepatitis non alkoholik. Diberi terapi UDCA dan vitamin E selama 4 tahun.	Pemberian terapi kombinasi UDCA dan vitamin E menunjukkan perbaikan pada tes fungsi hati (P= <0.05) dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien.

2	<p>El-Sherbiny G, dkk. <i>Role of ursodeoxycholic acid in prevention of hepatotoxicity caused by amoxicillin-clavulanic acid in rats.</i> <i>Ann Hepatol.</i> 2009.<sup>16</sup></p> <p>Penelitian eksperimental dengan perlakuan terhadap tikus Sprague Dawley yang dipilih secara acak menjadi 7 kelompok.</p> <p>Kelompok 1: diberi Amoxicillin (50mg/kg)</p> <p>Kelompok 2: diberi asam Clavulanat (10mg/kg)</p> <p>Kelompok 3: diberi kombinasi Amoxicillin dan Asam Clavulanat.(50mg/kg, 10mg/kg)</p> <p>Kelompok 4: diberi UDCA dan amoxicillin (20mg/kg, 50mg/kg)</p> <p>Kelompok 5: diberi UDCA dan asam clavulanat (20mg/kg, 10mg/kg)</p> <p>Kelompok 6: diberi UDCA dan kombinasi Amoxicillin dan Asam Clavulanat (20mg/kg, 50mg/kg, 10mg/kg)</p> <p>Tikus diterminasi setelah 21 hari.</p>	<p>Terapi UDCA memiliki efek hepatoprotektif terhadap disfungsi hepar akibat pemberian kombinasi amoxicillin dan asam clavulanat.</p> <p>Marker biokimiawi seperti ALT, AST, ALP dan Bilirubin menunjukkan adanya perbaikan pada kelompok dengan terapi UDCA.</p>
3	<p>He H, dkk. <i>Combination of retinoic acid and ursodeoxycholic acid attenuates liver injury in bile duct-ligated rats and human hepatic cells.</i> <i>Hepatology.</i> 2011<sup>7</sup></p> <p>Penelitian eksperimental dengan perlakuan terhadap tikus Sprague Dawley yang dipilih secara acak menjadi lima kelompok perlakuan dengan empat kelompok dilakukan ligasi duktus koledokus (BDL)</p> <p>Kelompok 1: kontrol sehat tanpa BDL</p> <p>Kelompok 2: BDL dengan pemberian larutan phosphate-buffered saline</p> <p>Kelompok 3: BDL dengan pemberian UDCA</p> <p>Kelompok 4: BDL dengan pemberian All-trans retinoic acid (atRA)</p> <p>Kelompok 5: BDL dengan</p>	<p>Pemberian kombinasi atRA dan UDCA memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan terapi tunggal UDCA dibuktikan dengan berkurangnya gambaran fibrosis dan necrosis pada hepar yang diberikan terapi kombinasi (P&lt;0.05)</p>

---

pemberian kombinasi atRA  
dan UDCA  
Dilakukan terminasi setelah  
14 hari perlakuan

---