

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peningkatan kadar albumin serum ditemukan pada pasien sirosis hati yang mengonsumsi ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa* Linn / *N. sativa*) (Barakat et al., 2013). Penelitian eksperimental pada tikus model fibrosis hati membuktikan bahwa pemberian ekstrak *N. sativa* meningkatkan kadar albumin serum dan terdapat hubungan antara peningkatan kadar albumin serum dengan kejadian regresi fibrosis (Jadhav and Mateenuddin, 2013; Saricicek et al., 2014) Sirosis hati merupakan stadium akhir dari fibrosis pada hati. Fibrosis hati disebabkan oleh jejas kronik yang merusak sel hati sehingga terjadi inflamasi berulang yang menyebabkan arsitektur normal hati digantikan oleh jaringan parut (fibrosa). Akumulasi jaringan fibrosa yang berlebihan menyebabkan kegagalan fungsi hati, antara lain gangguan sintesis albumin (Bataller and Brenner, 2008). Sejauh ini peningkatan kadar albumin serum pada tikus model fibrosis hati yang mengonsumsi ekstrak *N. sativa* masih belum dapat dijelaskan.

Berdasarkan data WHO, sirosis hati merupakan penyebab kematian peringkat ke sembilan di negara berkembang dengan angka kematian 2,7% dari 100.000 populasi (WHO, 2016). Secara umum diperkirakan angka insiden sirosis hati di rumah sakit seluruh Indonesia berkisar antara 0,6-14,5% dengan penyebab utama berupa virus hepatitis B (40-50%) dan virus hepatitis C (30-40%) (Sudoyo dkk., 2006). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 melaporkan peningkatan prevalensi hepatitis di Indonesia dua kali lipat dibanding tahun 2007. Tiga puluh persen pasien hepatitis-B kronik tanpa perawatan akan berkembang menjadi sirosis hati dan tanpa perawatan dalam lima tahun sekitar 15 % pasien sirosis hati akan meninggal. Bila peningkatan kadar serum albumin pada pasien sirosis hati dan tikus model fibrosis hati yang mengonsumsi ekstrak *N. sativa* dapat dijelaskan, maka diharapkan angka kematian akibat sirosis hati dapat diturunkan.

Hingga saat ini terapi sirosis hati terus mengalami perkembangan. Terapi yang dikembangkan tersebut lebih banyak menggunakan paradigma patogenesis dengan sasaran sel yang sakit. Di dalam tubuh yang sehat, selain terdapat sel yang sehat terdapat sel yang sakit, namun dominasi terjadi pada sel yang sehat. Demikian pula pada tubuh yang sakit, selain terdapat sel yang sakit juga terdapat sel yang sehat, dan dominasi terjadi pada sel sakit. Sel sehat dalam tubuh yang sakit dapat diaktivasi untuk memperbaiki daerah yang sakit (paradigma fisiogenesis-adaptif). Terapi dengan paradigma fisiogenesis-adaptif masih sangat terbatas. Perpaduan terapi sirosis hati dengan menggunakan kedua paradigma tersebut diharapkan dapat mempercepat proses regenerasi hati. Salah satu bentuk terapi dengan paradigma fisiogenesis-adaptif adalah dengan mengaktivasi sel punca endogen. Secara fisiologis, sel punca berada di dalam sumsum tulang, sirkulasi dan jaringan/organ dalam keadaan *quiescent*. Sel tersebut dapat diaktivasi dengan mempengaruhi lingkungan mikro (*niche*) sekitar sel punca sedemikian rupa sehingga sel punca mampu berproliferasi, migrasi dan homing menuju area jejas serta berdiferensiasi membentuk sel fungsional tertentu (Ma et al., 2014). Beberapa bahan alam (herbal) telah terbukti mampu mempengaruhi *niche* dan mengaktivasi sel punca (Buhrmann et al., 2010; Sheng et al., 2013; Si et al., 2014; Zhao, 2015).

Jintan hitam (*N. sativa*) telah lama dikenal sebagai tanaman obat dan diketahui mengandung lebih dari 100 bioaktif (*multiple compounds*) antara lain *thymoquinone*, asam oleat, saponin, dan asam linoleat (Ahmad et al., 2013). Penelitian ini menggunakan *N. sativa* dalam bentuk ekstrak yang mengandung *multiple compounds*. Penelitian terdahulu membuktikan baik *thymoquinone* maupun asam oleat mampu mengaktifasi makrofag dengan polarisasi M2. Makrofag dengan polarisasi M2 mampu mensekresi sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan yang bersifat regeneratif (Wilson et al., 2015; Camell and Smith, 2013). Diduga pemberian ekstrak *N. sativa* pada tikus model fibrosis hati melalui aktivasi sel Kupffer (sebagai *cellular niche*) dan produk sekresinya (sebagai *molecular niche*) akan mengaktifasi sel punca endogen. Salah satunya produk sekresi sel Kupffer adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Aktivasi sel Kupffer dapat ditentukan dengan menghitung jumlah sel Kupffer yang mengekspresikan VEGF. VEGF berperan sebagai faktor kemotaktik, dapat menginduksi migrasi sel punca dari sumsum tulang, sirkulasi atau hati menuju area fibrosis (Ma et al., 2014; Eggenhofer et al., 2014). Sel punca tersebut meliputi sel punca hematopoietik, sel punca mesenkimal, dan sel progenitor endotelial. Peningkatan migrasi dan homing sel punca tersebut di area fibrosis dapat ditentukan dengan mengukur ekspresi CD34, CD90 dan CD133 di area periportal. Sel punca mesenkimal dapat berdiferensiasi menjadi hepatoblas, yang bisa ditentukan dengan melihat ekspresi HNF-4 α (Eom et al., 2015). Sel punca mesenkimal dan sel progenitor dapat mensekresi MMP-13 serta menurunkan ekspresi TIMP sehingga terjadi regresi fibrosis (Thomas et al., 2011). Hepatoblas sendiri selain mampu menghambat fibrogenesis melalui hambatan pada jalur sinyaling ERK, juga dapat menurunkan fibrosis yang ada melalui peningkatan regulasi MMP-13 dan penurunan regulasi TIMP-1 (Fan et al., 2013). Berkurangnya fibrosis dapat ditentukan dengan melakukan skoring pada jaringan yang mengalami fibrosis. Penurunan skor fibrosis menunjukkan perbaikan pada parenkim hati, bersama dengan maturasi hepatoblas menjadi hepatosit selanjutnya akan diikuti dengan perbaikan fungsi hati yang ditandai dengan peningkatan kadar albumin serum.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terjadi peningkatan jumlah sel Kupffer yang mengekspresikan VEGF pada tikus model fibrosis hati setelah mendapatkan ekstrak *N. sativa*?
2. Apakah terjadi peningkatan ekspresi CD34, CD90, dan CD133 di hati pada tikus model fibrosis hati setelah mendapatkan ekstrak *N. sativa*?
3. Apakah terjadi peningkatan ekspresi HNF-4 α di hati pada tikus model fibrosis hati setelah mendapatkan ekstrak *N. sativa* ?
4. Apakah terjadi penurunan skor fibrosis pada tikus model fibrosis hati setelah mendapatkan ekstrak *N. sativa* ?
5. Apakah terjadi peningkatan kadar albumin serum pada tikus model fibrosis hati setelah mendapatkan ekstrak *N. sativa* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan peningkatan kadar albumin serum pada fibrosis hati setelah pemberian ekstrak *N. sativa* melalui paradigma fisiogenesis-adaptif berkonsep sel stres.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan terjadi peningkatan jumlah sel Kupffer yang mengekspresikan VEGF pada tikus model fibrosis hati setelah mendapatkan ekstrak *N. sativa*
2. Membuktikan terjadi peningkatan ekspresi CD34, CD90, dan CD133 di hati pada tikus model fibrosis hati setelah mendapatkan ekstrak *N. sativa*
3. Membuktikan terjadi peningkatan ekspresi HNF-4 α di hati pada tikus model fibrosis hati setelah mendapatkan ekstrak *N. sativa*
4. Membuktikan terjadi penurunan skor fibrosis pada tikus model fibrosis hati setelah mendapatkan ekstrak *N. sativa*
5. Membuktikan terjadi peningkatan kadar albumin serum pada tikus model fibrosis hati setelah mendapatkan ekstrak *N. sativa*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Menemukan mekanisme kerja *N. sativa* dalam meningkatkan kadar albumin serum pada fibrosis hati yaitu dengan mengaktivasi sel punca endogen untuk berproliferasi, migrasi ke area fibrosis, berdiferensiasi membentuk hepatosit baru menggantikan hepatosit yang rusak dan meregresi fibrosis.

1.4.2 Manfaat praktis

Pengembangan strategi terapi sirosis hepatis dengan paradigma fisiogenesis-adaptif melalui pemberian *N. sativa*.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, Damanhoury ZA, Anwar F, 2013, A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb, *Asian Pacific Journal Tropical Biomedicine* 3(5): 337-352

Bataller R and Brenner DA, 2005, Liver fibrosis, *The Journal of Clinical Investigation* Number 2 Volume 115 :209–218

Buhrmann C, Mobasheri A, Matis U and Shakibaei M, 2010, Curcumin mediated suppression of nuclear factor- κ B promotes chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in a high-density co-culture microenvironment, *Arthritis Research & Therapy*, 12:1-15

Camell C, Smith CW, 2013, Dietary Oleic Acid Increases M2 Macrophages in the Mesenteric Adipose Tissue, *Plos one* September, Volume 8, issue 9, e7514, pp 1-10

Eggenhofer E, Luk F, Dahlkel MH, and Hoogduijn MJ, 2014, The life and fate of mesenchymal stem cells, *Frontiers in Immunology* Volume 5, Article 148, 1-6

- Jadhav R, Mateenuddin M, 2013, Effect of Nigella Sativa Oil on Hepatotoxicity Induced by Antitubercular Drugs in Albino Rats, *Indian Medical Gazette* pp 147-151
- Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, dan Wang Y, 2014, Immunobiology of mesenchymal stem cells, *Cell Death and Differentiation* 21, 216–225
- Sheng H, Rui X, Sheng C, Li W, Cheng X, Jhummon NP, Yu Y, Qu S, Zhang G , Qin L, 2013, A Novel Semisynthetic Molecule Icaritin Stimulates Osteogenic Differentiation and Inhibits Adipogenesis of Mesenchymal Stem Cells, *International Journal of Medical Sciences* , Vol. 10(6):782-789.
- Shi M, Li J, Liao L, Chen B, Li B, Chen L, 2007, Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment: role in homing efficiency in NOD/SCID mice. *Haematologica*;92:897-904
- Shi A, Wang X, Lu F, Zhu M, Kong X, Cao K, 2009, Ginsenoside Rg1 promotes endothelial progenitor cell migration and proliferation, *Acta Pharmacologica Sinica* 30 (3): 299–306
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadrata MK, Siti Nurdjanah. *Sirosis Hati*. Dalam ilmu penyakit dalam, Jilid I edisi IV. Jakarta.FKUI 2006: 668-73.
- Wilson AJ, Saskowski J, Barham W, Khabele D, and Yull F, 2015, Microenvironmental effects limit efficacy of thymoquinone treatment in a mouse model of ovarian cancer, *Molecular Cancer* 14:192 pp 1-14
- Zhao B, Li H, Gao X, Ye Z, and Cheng S, 2015, The Herbal Compound “Diwu Yanggan” Modulates Liver Regeneration by Affecting the Hepatic Stem Cell Microenvironment in 2-Acetylaminofluorene/Partial Hepatectomy Rats, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 15, Article ID 468303, pp 1-7