

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ikterus obstruktif merupakan kondisi klinis dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, terkait dengan komplikasi sepsis serta gangguan terhadap fungsi imunitas lokal dan sistemik. Patofisiologi yang penting pada ikterus obstruktif yaitu fungsi barrier intestinal yang terdiri dari berbagai mekanisme imunitas. Barrier pada sistem gastrointestinal mencegah diseminasi bakteri dan toksin ke organ dan jaringan lain. Kegagalan barrier intestinal menyebabkan peningkatan permeabilitas intestinal dan disfungsi mononuklear, cedera hepar akibat inflamasi, fibrosis kolestasis obstruktif, dan peningkatan kadar enzim hepar.¹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Alrashed dkk (2018), *obstructive jaundice* ditemukan pada sekitar 242 dari setiap 1000 kasus bedah. Risiko tertinggi terdapat pada wanita berusia 22-35 tahun, dengan penyebab utama kondisi ini adalah kanker pankreas dan koledokolitiasis.² Menurut data GLOBOCAN 2020, kanker pankreas menempati peringkat ke-16 di antara semua jenis kanker, dengan 495.773 kasus baru yang terdiagnosis. Kanker ini menempati peringkat ke-7 dalam hal angka kematian, dengan total 466.003 kematian di seluruh dunia. Di Indonesia sendiri, terdapat 5.781 kasus baru kanker pankreas dan 5.690 kematian terkait. Sementara itu, insidensi koledokolitiasis, yang merupakan penyebab umum dari obstruksi saluran empedu, ditemukan pada sekitar 4,6-18,8% pasien yang menjalani kolesistektomi.³

Setelah prosedur, pemulihan pasien dapat dipercepat melalui berbagai pendekatan. Salah satu metode terapi yang digunakan selama persiapan perioperatif pada pasien dengan ikterus obstruktif adalah pemberian suplemen, seperti inchinkoto, UDCA (Ursodeoxycholic Acid) dan sinbiotik, yang terdiri dari prebiotik serta probiotik. Terapi ini dirancang untuk mendukung pemulihan hati, mengurangi stres oksidatif, dan memperbaiki keseimbangan mikroflora usus, yang secara keseluruhan dapat mempercepat waktu pemulihan pascaoperasi.⁴

Pemberian UDCA dengan dosis 600 mg tiga kali sehari terbukti memberikan manfaat signifikan, seperti melindungi dari stres oksidatif, menghambat proses apoptosis, merangsang aliran empedu, mendetoksifikasi senyawa kolofil, serta berfungsi sebagai imunomodulator. Selain itu, penggunaan sinbiotik selama fase perioperatif terbukti mampu menurunkan risiko infeksi pasca operasi pada pasien kanker bilier yang menjalani hepatektomi.⁴ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa bakteri asam laktat probiotik memiliki dampak positif terhadap sistem kekebalan tubuh manusia, termasuk meningkatkan kapasitas fagositik leukosit polimorfonuklear, meningkatkan aktivitas tumorisida sel NK, serta menurunkan kadar IL-6, CRP, dan jumlah leukosit pada pasien kanker bilier.⁵

Ikterus obstruktif adalah kondisi patologis di mana terjadi hambatan aliran empedu dari hati ke usus. Penyumbatan ini menyebabkan peningkatan tekanan pada saluran empedu intrahepatik, yang dapat memicu peradangan, kerusakan sel hepatosit, dan fibrosis hati. Fibrosis hati merupakan kondisi di mana terjadi akumulasi abnormal jaringan ikat di hati, yang sering disebabkan oleh proses inflamasi kronis.⁶ Penelitian selama beberapa tahun terakhir membuktikan bahwa

tidak adanya empedu di saluran pencernaan yang dapat menonaktifkan endotoksin di usus menyebabkan berkembangnya kerusakan oksidatif pada dinding usus, mendorong pertumbuhan bakteri yang berlebihan, serta meningkatkan permeabilitas usus, sehingga terjadi translokasi bakteri dan endotoksin yang signifikan setelah obstruksi saluran empedu. Kondisi ini meningkatkan permeabilitas dinding usus dengan merusak struktur fungsi mukosa usus, namun mekanisme yang mendasari peningkatan permeabilitas usus pada ikterus obstruktif masih belum jelas.^{6,7}

Penelitian lain di Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi ikterus obstruktif pada pasien dewasa mencapai sekitar 2,5% hingga 7,5% dari semua pasien yang datang dengan keluhan terkait penyakit saluran empedu. Selain itu, data Riskesdas 2018 melaporkan bahwa kejadian penyakit hati dan saluran empedu termasuk ikterus obstruktif secara nasional berkorelasi dengan faktor usia dan komorbiditas seperti diabetes dan pankreatitis.^{8,9}

Keganasan utama yang menyebabkan ikterus obstruktif di antaranya yaitu cholangiocarcinoma, yang menunjukkan kolestasis ringan hingga sedang akibat drainase bilier yang tidak fisiologis.⁸ Ikterus merupakan bentuk klinis yang paling sugestif dari kolestasis, yaitu gangguan pembentukan dan/ atau aliran empedu. Obstruksi bilier disebabkan oleh gangguan mekanis aliran empedu, terutama melalui saluran empedu ekstrahepatik. Pada dasarnya, gambaran histologis utama yang diamati pada kolestasis adalah terjadinya proliferasi duktus dan bilirubinostasis. Beberapa penelitian telah menunjukkan konsekuensi dari obstruksi bilier pada histologi hati, berupa perubahan mikroskopis fibrosis hati dan inflamasi.⁹

Terdapat berbagai macam modalitas terapi untuk ikterus obstruktif sesuai dengan etiologinya. Pada penelitian Agbo dan Obeirien, modalitas terapi pada ikterus obstruktif antara lain secara konservatif dengan antibiotik atau kemoterapi, *triple by pass, open/ laparoscopic cholestectomy* dengan eksplorasi *common bile duct*, serta laparatomi eksplorasi dan biopsi.¹⁰

Penelitian hewan coba untuk mengetahui fibrosis hepar saat ini cukup banyak. Pewarnaan sederhana dapat dinilai melalui metode pewarnaan H&E dan imunohistokimia, namun pewarnaan ini memiliki beberapa keterbatasan dalam penilaian pasti fibrosis pada hepar. Sirius red saat ini menjadi metode yang cukup akurat dalam menilai fibrosis hepar karena kemampuannya yang superior dalam mengidentifikasi dan mengkuantifikasi penumpukan kolagen dalam jaringan hati. Kolagen adalah komponen utama dalam pembentukan jaringan parut pada fibrosis hati, dan deteksi serta analisisnya sangat penting untuk menilai tingkat keparahan fibrosis. Dalam penelitian histokimia, berbagai metode pewarnaan telah diajukan untuk mendeteksi dan mengukur deposisi kolagen pada irisan parafin, namun pewarnaan Sirius Red, terutama dalam kombinasi dengan Fast Green, terbukti paling efektif. Metode ini memungkinkan pewarnaan kolagen yang jelas dengan warna merah, sementara komponen non-kolagen diwarnai hijau, sehingga memudahkan identifikasi dan pemisahan kolagen dari jaringan lainnya. Penggunaan Sirius Red dalam analisis morfometrik juga memungkinkan estimasi kuantitatif yang akurat dari penumpukan kolagen, baik dalam jaringan hati normal maupun yang mengalami peradangan, seperti pada model fibrosis hati. Metode ini lebih sensitif dibandingkan dengan metode lain seperti van Gieson, sehingga sangat

berguna untuk penilaian kualitatif dan kuantitatif fibrosis hati pada irisan jaringan parafin¹¹.

Saat ini banyak penelitian yang difokuskan pada penggunaan probiotik, yaitu mikroorganisme hidup berupa bakteri yang aman untuk dikonsumsi dan memiliki efek positif pada kesehatan jika dikonsumsi dalam jumlah yang cukup memadai.¹²⁻¹⁴ Probiotik berperan protektif di usus dalam melawan patogen untuk menghasilkan efek anti mikroba secara langsung, sedangkan secara tidak langsung probiotik akan meningkatkan fungsi barrier usus. Selain itu, probiotik juga memodulasi sistem imun mukosa lokal dan sistemik serta menginduksi sitokin anti inflamasi.¹³

Probiotik merupakan mikroorganisme non invasif, non karsinogenik, dan non patogenik, yang dapat berkolonisasi sementara di saluran pencernaan dan bertindak melawan patogen tanpa merusak flora normal. Beberapa penelitian telah mengungkapkan efek positif probiotik seperti peningkatan kekebalan usus, perbaikan gangguan barrier mukosa usus, penghambatan translokasi mikroorganisme, penghapusan racun, pemberantasan mikroba patogen, dan regulasi fungsi usus.⁶

Probiotik dapat mencegah peningkatan permeabilitas usus yang terlihat setelah trauma bedah dan perkembangan ikterus obstruktif. Kemampuan probiotik untuk meningkatkan fungsi barrier usus sangat bermanfaat dalam pengobatan pasien dengan ikterus obstruktif yang akan menjalani intervensi terapeutik.¹⁵ Studi klinis oleh Sugawara et al. melaporkan bahwa pemberian probiotik oral pra operasi dapat meningkatkan respon imun, melemahkan respon inflamasi sistemik pasca operasi,

dan meningkatkan lingkungan mikroba usus setelah operasi hepatobiliary pada ikterus obstruktif.⁷

Dalam studi saat ini, kandungan dinding sel probiotik sangat efektif dalam mengobati penyakit hati kronis. Komponen dinding sel probiotik (asam lipotat dan asam lipoteichoic) sangat efektif dalam pengobatan penyakit hati dengan menghambat peroksidasi lipid dan menormalkan tingkat enzim hati.¹⁶

Probiotik dapat berasal dari produk susu dan fermentasi yang bermanfaat dalam mengelola keasaman usus.¹⁴ Dadih merupakan produk olahan susu yang dikenal sebagai makanan khas Sumatera Barat dan mengandung probiotik dalam hal ini *Lactococcus Lactis D4*, sehingga memiliki efek positif terhadap respon imun humoral.¹⁷ Selain itu, Yuliawati et al. menemukan bahwa dadih mengandung salah satu strain bakteri asam laktat, yang berefek terhadap sistem imunitas hewan coba dengan menurunkan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan meningkatkan keseimbangan mikroflora hewan coba. Pengurangan sekresi TNF- α dapat melemahkan respon inflamasi yang berlebihan terhadap gelombang kedua endotoksemia pada saat intervensi ikterus obstruktif.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Randa et al juga menemukan bahwa pemberian *Lactococcus lactis D4* pada tikus model obstructive jaundice dapat memperbaiki fungsi hepar yang ditandai dengan penurunan SGOT dan SGPT secara signifikan meskipun tidak terdapat efek yang signifikan pada penurunan nilai bilirubin, ALP dan GGT.¹⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Liu et al menemukan bahwa pada pemeriksaan hematoxylin eosin, tikus BDL menunjukkan kerusakan hati yang parah, termasuk nekrosis hepatosit, hiperplasia saluran empedu yang luas, edema portal, dan inflamasi portal ringan,

yang secara signifikan membaik setelah pengobatan dengan *Lactobacillus rhamnosus GG*.¹⁹

Probiotik telah diamati memiliki efek perlindungan pada patologi ikterus obstruktif. Penggunaan probiotik pada model hewan coba dengan ikterus obstruktif menghasilkan peningkatan parameter biokimia, secara signifikan mengurangi patologi hati dan usus terminal, serta mengurangi translokasi bakteri di kelenjar getah bening mesenterika, limpa, dan kultur darah.⁶ Penggunaan dadih sebagai probiotik perlu diteliti lebih lanjut terutama pada pasien ikterus obstruktif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian dadih terhadap gambaran histopatologi hewan coba yang dibuat mengalami kondisi ikterus obstruktif.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka disusunlah rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah efek pemberian *Lactococcus Lactis D4* terhadap gambaran histopatologi fibrosis hepar tikus putih yang dibuat mengalami ikterus obstruktif?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui efek pemberian *Lactococcus Lactis D4* terhadap gambaran histopatologi fibrosis tikus putih yang dibuat ikterus obstruksi ekstrahepatal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui skor histopatologi fibrosis hepar hewan coba yang dibuat ikterus obstruksi ekstrahepatal yang mendapatkan *Lactococcus Lactis D4*.

2. Membandingkan skor histopatologi fibrosis hewan coba yang dibuat ikterus obstruksi ekstrahepatal dengan atau tanpa pemberian *Lactococcus Lactis D4*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai penggunaan *Lactococcus Lactis D4* pada kondisi ikterus obstruktif pada hewan coba.
2. Menggali potensi *Lactococcus Lactis D4* sebagai nutrisi perioperatif pada pasien ikterus obstruktif.

