

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ikterik obstruksi adalah penyumbatan mekanik pada saluran empedu intrahepatik dan ekstrahepatik yang menyebabkan pigmentasi kekuningan pada kulit dan sklera.^{1,2} Obstruksi bilier yang diartikan sebagai gangguan aliran empedu dari hati ke usus halus dan lebih umum dikenal sebagai obstruksi ekstrahepatik, sedangkan gangguan aliran intrahepatik disebut kolestasis yang dapat diakibatkan oleh berbagai kondisi seperti hepatitis, *Drug Induced Liver Injury* (DILI), kolangitis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, dan penyakit infiltratif.³

Ikterik obstruksi cukup sering terjadi dan mempengaruhi populasi yang cukup besar di dunia. Insidensi ikterik obstruksi yang disebabkan oleh batu empedu berkisar 5 dalam 1000 orang. Studi di Rumah Sakit Queen Elizabeth dari tahun 2012-2022 melaporkan dari 26.796 pasien bedah, terdapat 5339 kasus non-trauma yang diantaranya terdapat 164 kasus ikterik obstruksi yang menandakan 6 dari 1000 pasien bedah adalah ikterik obstruksi. Studi lainnya di Arab Saudi melaporkan insiden yang lebih tinggi pada ikterik obstruksi yaitu 242 per 1000 kasus bedah.^{3,4,5} Pada kasus ikterik obstruksi, batu empedu merupakan penyebab jinak yang umum. Sementara itu, pada kasus keganasan, keganasan kaput pankreas dan kandung empedu merupakan kanker utama yang menyebabkan ikterik obstruksi.^{3,6} Penelitian oleh Yusmaidi et al (2020) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung menyatakan bahwa batu saluran empedu merupakan penyebab utama ikterik obstruksi dengan rerata usia 46-65 tahun dan berjenis kelamin perempuan.⁷ Studi lainnya oleh Fazeny et al (2020) di rumah sakit yang sama juga menyatakan

bahwa ikterus obstruktif akibat keganasan sebagian besar disebabkan oleh karsinoma kaput pankreas, dengan sebagian kecil disebabkan oleh kolangiokarsinoma.⁸

Pada ikterik obstruksi, tingkat morbiditas dan mortalitas cukup tinggi berkisar 21-29% dan 1-8% masing-masing. Penyakit ini berisiko menyebabkan infeksi dan sepsis yang mengancam jiwa akibat endotoksemia.^{1,3,9} Bahkan, pada kondisi yang lebih serius akan berujung pada *liver failure*, *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) dan kematian.^{1,2}

Pada ikterik obstruksi, tidak adanya garam empedu di usus akan menyebabkan ketidakseimbangan bakteri usus dengan peningkatan bakteri gram negatif, yang mengubah ekspresi *tight junction* dan meningkatkan permeabilitas usus sehingga memungkinkan translokasi bakteri dan endotoksin, yang berkontribusi pada sepsis serta memperparah kerusakan hepatosit. Obstruksi saluran empedu dapat berlanjut menyebabkan fibrosis progresif dan berujung pada sirosis hati. Perubahan struktur hepar ini dipicu oleh proliferasi sel epitel duktular dan inflamasi yang mengaktifkan sel stelata hati untuk mengendapkan protein kolagen dan matriks yang terbukti pada penelitian menggunakan tikus Wistar. Kerusakan hati ini berdampak pada penurunan sel yang sedang berproliferasi, di mana ekspresi antigen inti sel yaitu Ki-67—penanda proliferasi hepatosit—menurun signifikan setelah terjadi kerusakan hati, seperti ditemukan dalam penelitian oleh Kong et al.¹⁰⁻¹⁷

Ki-67 adalah salah satu penanda proliferasi onkologi yang paling banyak digunakan. Ekspresi Ki-67 sangat terkait dengan proliferasi dan pertumbuhan sel, dan banyak digunakan dalam penyelidikan patologi rutin sebagai penanda

proliferasi. Ki-67 muncul selama fase aktif siklus sel (G1, S, G2 dan M), dan tidak terdeteksi pada sel istirahat (G0). Tidak adanya protein Ki-67 pada sel istirahat dan keberadaan ekspresinya pada semua sel yang berproliferasi, baik sel normal maupun sel tumor, menjadikan antibodi Ki-67 *tools* yang hebat untuk menentukan fraksi pertumbuhan populasi sel manusia.¹⁸⁻²⁰ Selain itu, distribusi kadar Ki-67 di dalam sel merupakan indikasi seberapa cepat sel tersebut berkembang.²¹ Marker proliferasi lain yang juga dikenal diantaranya adalah *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA), *minichromosome maintenance* (MCM), dan indeks mitosis, namun terdapat beberapa kekurangan, seperti pada PCNA yang juga mendeteksi sel yang sedang mengalami perbaikan DNA, tidak hanya sel yang sedang aktif membelah, MCM yang belum tersedia luas dan indeks mitosis yang memiliki risiko bias pemeriksa dalam membedakan sel yang apoptosis, artefak atau sedang bermitosis.^{18,22}

Manajemen definitif pada ikterik obstruksi yang juga dikenal sebagai *surgical jaundice* adalah menghilangkan penyebab sumbatan, sehingga sebagian besar pasien ini dilakukan tindakan pembedahan. Penelitian di Uganda melaporkan tingkat pembedahan pada pasien dengan ikterik obstruksi adalah sekitar 44,2%.^{23,24} Sementara itu, penelitian di Indonesia mendapatkan data pembedahan 57,1% pada pasien ikterik obstruksi akibat batu empedu dan 70% pada pasien ikterik obstruksi akibat keganasan.^{7,8}

Pembedahan yang dilakukan pada pasien ikterik obstruksi biasanya memiliki prognosis yang lebih buruk karena diperberat dengan kondisi sirosis hepar dan fibrosis hepar. Hal ini dibuktikan dalam Penelitian Wahab et al. di Mesir, yang mendapatkan morbiditas yang lebih tinggi pada pasien ikterik obstruksi saat

dilakukan reseksi parenkim > 50% (55% vs. 24%) dibandingkan kelompok kontrol dengan tingkat mortalitas mencapai 5,3%.²⁵ Studi lainnya oleh Li dkk (2021) di China melaporkan kejadian *liver failure* setelah operasi sebesar 58,22%.²⁶ Hal ini terjadi karena penurunan proliferasi hepatosit pada ikterik obstruksi berdampak pada penurunan kemampuan dalam mempertahankan fungsi metabolisme hepar sehingga terjadi ‘krisis energi’, yang berdampak pada peningkatan fungsi hepar.²⁷

Berdasarkan WHO/FAO tahun 2002, probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup memberikan manfaat kesehatan pada inangnya.^{28,29} Probiotik pada dosis yang cukup merupakan mikroorganisme noninvasif, nonkarsinogenik, nonpatogenik, dan dapat diandalkan yang untuk sementara waktu dapat berkolonisasi di saluran pencernaan dan bertindak melawan perkembangbiakan patogen tanpa mengganggu flora normal. Penelitian telah mengungkapkan efek positif dari probiotik seperti peningkatan kekebalan usus, perbaikan gangguan barier mukosa usus, penghambatan translokasi mikroorganisme, penghapusan toksin, pemberantasan mikroba patogen, dan pengaturan fungsi usus.^{1,17}

Probiotik berperan penting dalam memperbaiki proliferasi sel dan fibrosis pada hati, sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit hati kronis. Mekanisme probiotik melibatkan pengaturan flora usus yang mampu menjaga keseimbangan asam empedu, mencegah akumulasi asam empedu beracun, dan mengurangi aktivasi sel stellata hati (HSCs) yang berkontribusi pada fibrosis. Beberapa jenis probiotik, seperti *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) dan *Parabacteroides distasonis*, telah terbukti efektif dalam mengendalikan sirkulasi dan metabolisme asam empedu, mengurangi sintesis kolagen, serta mengatur

respons inflamasi melalui modulasi IL-6 dan TNF- α . Dalam kadar yang sesuai, IL-6 dan TNF-a akan menginduksi proliferasi hepar, tanpa memperberat kerusakan hepar. Melalui peranan ini, diharapkan probiotik akan menurunkan angka kejadian morbiditas dan mortalitas pada pasien ikterik obstruksi setelah operasi.¹⁷

Salah satu probiotik yang berasal dari Sumatera Barat adalah dadih yang dibuat dari susu kerbau. Proses fermentasi pada dadih terjadi karena adanya mikroba yang terdapat secara alami pada tabung bambu. Mikroba utama yang berperan dalam proses fermentasi ini adalah bakteri asam laktat (BAL). BAL merupakan sekelompok bakteri yang mampu mengubah karbohidrat (laktosa) menjadi asam laktat. Dengan adanya kandungan bakteri asam laktat pada dadih berpotensi sebagai probiotik.^{30,31} Amelia et al (2020) menemukan *Lactobacillus fermentum* sebagai BAL yang didapatkan dalam dadih.³² Sementara itu, dalam penelitian oleh Wirawati et al (2018), terdapat lima spesies yang berperan penting dalam fermentasi dadih meliputi *L. lactis ssp. lactis*, *L. lactis ssp. cremoris*, *L. plantarum ssp. plantarum*, *L. pentosus*, dan *P. pentosaceus*.³³

Penelitian oleh Sukma, et al (2017) menemukan *Lactococcus* sebagai salah satu microbiota paling dominan di dalam dadih. Studi lebih lanjut membuktikan bahwa *Lactococcus lactis* strain D4 memproduksi nisin dengan aktivitas antibakteri sehingga dapat dijadikan starter dalam pembuatan dadih.³⁴ Penelitian lainnya oleh Rivai, et al (2024) menemukan bahwa Pemberian *Lactococcus lactis* D4 memiliki efek menurunkan proses proliferasi dilihat dengan adanya penurunan ekspresi protein Cyclin D1 dan Bcl-2, cenderung meningkatkan proses apoptosis peningkatan ekspresi protein P53, dan menurunkan proses inflamasi sel kanker kolorektal dengan adanya penurunan ekspresi protein NF- κ B dan COX-2.^{35,36}

Sementara itu, efek *Lactococcus lactis* yang diekstraksi dari dadih pada model tikus ikterik obstruksi juga telah dievaluasi sebelumnya. Penelitian oleh Suchitra, et al (2024) menemukan bahwa pemberian *Lactococcus lactis* D4 (LL4) pada tikus dengan *bile duct ligation* (BDL) menunjukkan penurunan ekspresi NF- κ B, α -SMA dan peningkatan IL-6 dan IL-32 dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan LL4. Penelitian ini menyimpulkan bahwa *Lactococcus lactis* D4 yang diisolasi dari dadih efektif menurunkan inflamasi dan kerusakan hepar (mengurangi fibrosis) pada tikus model ikterik obstruksi.³⁷ Studi sebelumnya oleh Kuramitsu, et al (2013) menyatakan bahwa risiko *post hepatectomy liver failure* lebih tinggi pada hati fibrotik disebabkan karena regenerasi hati terjadi sangat buruk. Melalui mekanisme penurunan fibrosis hepar dan peningkatan proliferasi hepatosit oleh *Lactococcus lactis*, diharapkan risiko *post hepatectomy liver failure* akan menurun.³⁸ Studi lainnya oleh Anami, et al (2023) mendapatkan hasil bahwa pemberian *Lactococcus lactis* D4 dari Dadih memperbaiki fungsi hati dimana terjadi penurunan SGOT dan SGPT pada model tikus yang diinduksi ikterik obstruksi.³⁹ Studi oleh Syahriandra, et al (2022) pada tikus yang diinduksi ikterik obstruksi mendapatkan hasil bahwa pemberian *Lactococcus lactis* D4 dari dadih dapat menurunkan respon inflamasi dan memperbaiki mukosa usus pada kasus ikterik obstruksi.⁴⁰

Sejauh ini baru sedikit penelitian yang menilai efek pemberian dadih yang mengandung *Lactococcus lactis* terhadap gambaran histopatologi hepar dan marker proliferasi Ki-67. Padahal, dadih cukup murah dan mudah untuk didapatkan sehingga dapat menjadi salah satu modalitas terapi pada kasus ikterik obstruksi untuk mencegah progresifitas kerusakan hepar, dan mengurangi kejadian *post-*

operative liver failure pada pasien yang memerlukan tindakan operasi pada keadaan tersebut. Oleh karena itu, penulis ingin mengetahui pengaruh *Lactococcus lactis* D4 dalam probiotik dadih terhadap marker Ki-67 dan fibrotik hepar tikus model ikterik obstruksi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi marker Ki-67 pada tikus model ikterik obstruksi.
2. Apakah ada pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap fibrosis hepar pada tikus model ikterik obstruksi.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi marker ki-67 dan fibrosis hepar pada tikus model ikterik obstruksi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisa pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi marker Ki-67 pada tikus model ikterik obstruksi.
2. Menganalisa pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap fibrosis hepar pada tikus model ikterik obstruksi.

1.4.1 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pelayanan Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pilihan terapi dalam

tatalaksana pada pasien ikterik obstruksi.

1.4.2 Bidang Keilmuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi mengenai efektifitas dadih sebagai produk asli Minangkabau sebagai terapi pada pasien ikterik obstruksi.

1.4.3 Bagi Pengembangan Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data dan informasi sebagai dasar pemikiran dan data awal bagi peneliti lain untuk penelitian lebih lanjut tentang efektifitas dadih pada pasien ikterik obstruksi.

