

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepar adalah organ substantif terbesar dalam tubuh mamalia dan melakukan banyak aktivitas fisiologis penting di dalam tubuh. Hepar berperan dalam absorpsi, penyimpanan, metabolisme, dan redistribusi zat termasuk glukosa, lipid, sterol, protein, dan vitamin. Hepar juga mempunyai fungsi dalam regulasi imun dan respon defensif, detoksifikasi, biotransformasi, serta sintesis dan sekresi empedu. Sebagai organ yang unik, hepar memiliki kemampuan unik untuk meregenerasi dirinya sendiri setelah cedera dan kehilangan sel untuk menjamin massa, struktur, dan stabilitas fungsi hepar yang luas.¹ Kapasitas regeneratif hepar yang luar biasa paling jelas ditunjukkan oleh model eksperimental hepatektomi parsial 2/3 pada tikus, yang dipelopori oleh Higgins dan Anderson pada tahun 1931.²

Pembedahan baik hepatektomi ataupun transplantasi hepar merupakan pilihan terapi dalam banyak kasus dimana hepatektomi masih menjadi pengobatan pilihan pada kasus keganasan hepar.³ Setelah reseksi, peristiwa regenerasi akan terjadi yang secara garis besar dapat dibagi menjadi tiga fase, yang disebut sebagai '*priming*' (periode awal 0–6 jam setelah *partial hepatectomy*, saat hepatosit mempersiapkan diri untuk masuk kembali ke siklus sel), '*progression*' (fase sebenarnya dari replikasi DNA dan proliferasi hepatosit), dan '*terminasi*' (proses yang menghentikan proliferasi hepatosit setelah massa hepar pulih). Fase *priming* melibatkan aktivasi beberapa sitokin proinflamasi (misalnya *tumor necrosis factor* [TNF], TGF- β , interleukin [IL]-6) dan *immediate-early response factors* seperti *nuclear factor* (NF)- κ B, c-Jun, STAT3 dan c-Myc, sedangkan fase *progression*

mengaktifkan mesin siklus sel hepatosit yang lengkap.² Hepatosit berproliferasi dengan cepat setelah PHx untuk menggantikan massa hepar. Setelah hepatektomi parsial, sintesis DNA hepatosit mencapai puncaknya pada 24 jam pada tikus dan 36 jam pada mencit. Setelah hepatektomi parsial pada hewan pengerat, histologi hepar secara bertahap mulai pulih dalam 3-4 hari, sebagian besar massa hepar pulih dalam 7-8 hari, dan pemulihan lengkap dicapai dalam waktu 3 minggu.¹

Potensi regenerasi hati setelah operasi cukup terbatas. Penelitian telah menetapkan bahwa batas atas untuk hepatektomi parsial adalah sekitar 70%-80% pada manusia dan 90%-95% pada tikus, di atas batas tersebut regenerasi gagal, yang menyebabkan gagal hati. Lebih jauh, telah ditunjukkan bahwa hepatektomi parsial 30% atau kurang menyebabkan proses regenerasi yang melambat pada hati tikus dibandingkan dengan PH yang melibatkan 40%-70%.³

Penelitian menyebutkan *Liver regeneration rate* meningkat hingga 6,6 kali pada hepatektomi 90%, sedangkan hanya terdapat sedikit peningkatan pada hepatektomi 30% dan juga 70% yang sering digunakan. Meskipun hepatektomi 90% memberikan tingkat regenerasi yang paling tinggi, pengangkatan sebesar ini dapat menyebabkan risiko gagal hati yang lebih tinggi. Sementara itu, reseksi 70% yang umum dilakukan menunjukkan tingkat pengembalian jaringan yang suboptimal sehingga dibutuhkan terapi lain untuk meningkatkan kapasitas regenerasi ini.³

Indeks Ki67 merupakan marker proliferasi yang umum digunakan dalam penelitian dan kanker. Ciri awal lokalisasi Ki-67 adalah temuan protein nuklir dalam sel manusia yang sedang berproliferasi. Ki-67 berperan dalam sel interfase dan mitosis, dan distribusi selulernya berubah secara drastis selama perkembangan

siklus sel.⁴ Studi oleh Taniguchi, et al yang menilai indeks Ki67 pada jaringan hepar pasca *hepatectomy* mendapatkan pewarnaan Ki-67 positif mulai meningkat drastis setelah 24 jam hepatektomi parsial, mencapai puncak pada 72 jam dan setelahnya semakin menurun hingga ke titik terendah pada 168 jam.⁵

Sitokin IL-6 dan TNF-a yang dikeluarkan setelah hepatektomi parsial merupakan mediator penting dalam proliferasi. IL-6 telah terbukti menghambat apoptosis dan menginduksi proliferasi hepatosit. Hal ini dibuktikan dalam studi oleh Andersen, dkk (2013) yang menemukan kadar tinggi dari IL-6 segera setelah reseksi. Konsentrasi ini menurun dengan cepat selama 2-3 hari post-operasi sebelum mencapai kondisi stabil tingkat rendah pada 4-8 hari post-operasi.⁶ Penelitian yang menggunakan Ki67 dalam penilaian proliferasi hepar pasca *hepatectomi* menemukan bahwa tingkat reaktivitas Ki-67 pada kelompok yang diberi IL-6 adalah: negatif 6 (15%), lemah 6 (15%), sedang 16 (40%) dan kuat 12 (30%) dibandingkan dengan 18 (45%), 13 (32,5%), 6 (15%) dan kuat 3 (7,5%) pada kelompok yang tidak diberi perlakuan.⁷

Probiotik dikenal memiliki banyak manfaat untuk kesehatan. Food and Agriculture Organization (FAO) dan World Health Organization (WHO) menggambarkan probiotik sebagai “mikroba hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup, memberikan manfaat kesehatan pada organisme inangnya”. Beberapa bakteri yang termasuk dalam genus *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, dan *Bacillus* dianggap sebagai mikroba potensial untuk status probiotik.⁸ Studi mengenai efek probiotik pada proliferasi hepar sebelumnya dilakukan oleh Xie C, et al (2021) dan didapatkan bahwa pemberian *L. plantarum* 2 minggu sebelum hepatektomi parsial dapat

mempercepat regenerasi hati melalui peningkatan proliferasi hepatosit dan ekspresi *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *hepatocyte growth factor* (HGF), dan *transforming growth factor- β* (TGF- β).⁹

Dadih adalah minuman probiotik yang sering dikonsumsi oleh masyarakat di Sumatera Barat yang berasal dari fermentasi susu kerbau pada wadah bambu. Dadih, sangat kaya nutrisi dan bermanfaat bagi kesehatan, sebagai sumber probiotik. Dadih mengandung bakteri baik berupa probiotik asam laktat sehingga berpeluang untuk dikembangkan sebagai pangan fungsional. Bakteri asam laktat yang terkandung dalam dadih merupakan mikroba utama yang berperan dalam fermentasinya.^{10,11} Penelitian oleh Wirawati dkk (2018) menemukan kelompok bakteri asam laktat yang terdapat dalam dadih meliputi *L. Lactis spp. lactis*, *L. lactis ssp. cremoris*, *L. plantarum ssp. plantarum*, *L. pentosus*, dan *P. Pentosaceus*.¹²

Lactococcus lactis adalah bakteri gram positif, berbentuk spheris, homolaktik, non-spora dan anaerobik fakultatif, dengan ratusan strain dan biovarian yang telah dipublikasikan hingga saat ini. Efek menguntungkan utama yang dilaporkan dari strain *L.lactis* adalah potensi modulasi inflamasi.¹³ Penelitian oleh Avit Sucitra, et al (2024) menemukan bahwa pemberian *Lactococcus lactis* D4 (LL4) pada tikus dengan *bile duct ligation* (BDL) menunjukkan peningkatan IL-6 dan IL-32 dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan LL4. Penelitian ini menyimpulkan bahwa *Lactococcus lactis* D4 dari dadih efektif dalam meningkatkan sitokin pro-inflamasi yang mendorong regenerasi hepar.¹⁴

Telah disebutkan sebelumnya bahwa sitokin pro-inflamasi dibutuhkan untuk regenerasi hepar. Berdasarkan bukti yang telah dipaparkan, terdapat peranan

Lactococcus lactis D4 dalam modulasi inflamasi, sehingga mungkin akan bermanfaat pada regenerasi jaringan hepar pasca hepatektomi. Oleh karena itu, penelitian ini ingin membuktikan peranan *Lactococcus lactis* pada proliferasi hepar pasca hepatektomi melalui penelitian yang berjudul “Pengaruh *Lactococcus Lactis D4* terhadap *Liver Regeneration Rate* dan Index Proliferasi Hepatosit dengan menggunakan Ki67 pada hepar tikus putih galur wistar pasca *partial hepatectomy*”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka diperoleh rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimanakah pengaruh *Lactococcus Lactis D4* terhadap *Liver Regeneration Rate* pada hepar tikus putih galur wistar pasca *partial hepatectomy*?
2. Bagaimanakah pengaruh *Lactococcus Lactis D4* terhadap Index Proliferasi Hepatosit dengan menggunakan Ki67 pada hepar tikus putih galur wistar pasca *partial hepatectomy*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh *Lactococcus Lactis D4* terhadap *Liver Regeneration Rate* dan Index Proliferasi Hepatosit dengan menggunakan Ki67 pada hepar tikus putih galur wistar pasca *partial hepatectomy*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran *Liver Regeneration Rate* pada hepar tikus putih galur wistar pasca *partial hepatectomy*.
2. Mengetahui gambaran *Liver Regeneration Rate* pada hepar tikus putih galur wistar pasca *partial hepatectomy* dan mendapatkan *Lactococcus Lactis D4*.
3. Membandingkan *Liver Regeneration Rate* pada hepar tikus putih galur wistar pasca *partial hepatectomy*. dengan atau tanpa pemberian *Lactococcus Lactis D4*.
4. Mengetahui gambaran Index Proliferasi Hepatosit dengan menggunakan Ki67 pada hepar tikus putih galur wistar pasca *partial hepatectomy*.
5. Mengetahui gambaran Index Proliferasi Hepatosit dengan menggunakan Ki67 pada hepar tikus putih galur wistar pasca *partial hepatectomy* dan mendapatkan *Lactococcus Lactis D4*.
6. Membandingkan Index Proliferasi Hepatosit dengan menggunakan Ki67 pada hepar tikus putih galur wistar pasca *partial hepatectomy*. dengan atau tanpa pemberian *Lactococcus Lactis D4*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Akademik

Penelitian ini merupakan proses penting yang membangun pengetahuan, keterampilan dan sikap ilmiah peneliti sebagai tahapan dalam program pendidikan dokter spesialis bedah umum dan sebagai modal ilmiah bagi peneliti.

1.4.2 Dalam bidang kedokteran

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai penggunaan *Lactococcus Lactis D4* pada kondisi *partial hepatectomy* dalam

meningkatkan future liver remnant sehingga meningkatkan outcome pasca hepatectomy.

1.4.3 Dalam bidang penelitian

Penelitian terkait hal ini di Indonesia, dari segi banyak namun pemahaman mengenai efek *Lactococcus Lactis D4* ini masih sangat terbatas terutama untuk studi preklinis yang tentunya akan dibutuhkan dalam memperkuat studi maupun aplikasi klinis. Oleh karena itu, dengan adanya penelitian ini, artinya membuka peluang untuk UNAND menjadi universitas yang memiliki riset yang sangat berkembang, terkini serta bermanfaat bagi masyarakat umum.

