

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jaundice merupakan suatu kondisi medis yang menjadi salah satu tanda klinis dari penyakit hepatobilier. *Jaundice* dapat ditandai dengan terjadinya perubahan warna kuning pada kulit ataupun sklera penderitanya. *Obstructive jaundice*, juga dikenal dengan nama ikterus obstruktif, merupakan salah satu jenis *jaundice* yang disebabkan oleh obstruksi aliran empedu dari sel hati ke intestinal. Kondisi ini menyebabkan penumpukan bilirubin di dalam tubuh sehingga kadar bilirubin di dalam serum meningkat di atas batas normal. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya *jaundice*.¹

Beberapa penelitian menyatakan prevalensi dari *Obstructive jaundice* bervariasi, bergantung pada beberapa faktor dan juga penyebabnya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Yaman, Arab Saudi, dari 303 pasien yang didiagnosis *Obstructive jaundice*, 183 (60,40%) pasien adalah wanita dan 120 (39,60%) pasien adalah pria. Didapat pula prevalensi umur tertinggi didapatkan pada pasien usia paruh baya dan pasien usia tua.² Pada penelitian yang dilakukan di RSUP M. Djamil (2022) juga didapatkan bahwa insiden *Obstructive jaundice* sedikit lebih banyak pada wanita dibanding pria. Dari 42 pasien *Obstructive jaundice*, 23 pasien (54,80%) adalah wanita. Prevalensi tertinggi berdasarkan umur juga merujuk pada pasien berusia paruh baya (56-65 tahun).³

Morbiditas perioperatif pada pasien *obstructive jaundice* mencapai 20% hingga 30%.⁴ Hasil yang didapat dari penelitian di Sweden tahun 2008, mortalitas dari penyakit *Obstructive jaundice* tergolong tinggi, yaitu di angka 68,5% dengan kematian terbanyak terjadi pada pasien dengan *malignant obstructive jaundice*.⁵ Berdasarkan penelitian di RSSA (Rumah Sakit Saiful Anwar) Malang, mortalitas yang meningkat pada penderita *Obstructive jaundice* terjadi akibat kegagalan organ multipel yang dipicu oleh keadaan gagal ginjal akut.⁶

Etiologi tersering dari *Obstructive jaundice* adalah batu duktus koledokus (*common bile duct stones*) dan juga kanker pankreas. Terdapat pula etiologi lainnya,

yaitu striktur jinak pada duktus koledokus, pankreatitis, dan kolangitis sklerosing.⁷ Studi di Indonesia pada tahun 2020 menunjukkan bahwa 68,6% pasien *obstructive jaundice* memiliki batu di saluran empedu.⁸ Berdasarkan penelitian di Yaman, Arab Saudi, persentase pasien *Obstructive jaundice* akibat batu duktus koledokus mencapai 57,8%. Hal ini menjadikan batu duktus koledokus sebagai penyebab utama dari penyakit *Obstructive jaundice*.²

Garam empedu memiliki peran dalam mengatur keseimbangan pH di usus. Mikrobiota usus sangat sensitif terhadap perubahan pH. Jika terjadi perubahan pada pH usus, maka akan terjadi pula perubahan atau gangguan dari komposisi mikrobiota di usus.⁹ Gangguan dari mikrobiota usus ini memiliki banyak konsekuensi, diantaranya adalah gangguan dari barrier usus dan juga ketidakseimbangan sistem imun dan juga metabolik.¹⁰

Obstruksi yang terjadi pada saluran empedu menyebabkan peningkatan tekanan pada duktus bilier. Jika tekanannya menyentuh angka 10-15cmH₂O, hati tidak mampu lagi mengekskresi empedu dengan normal sehingga terbentuklah endapan empedu.

Peningkatan tekanan pada bagian atas duktus bilier yang mengalami obstruksi menyebabkan dilatasi duktus dan dapat menyebabkan ruptur pada duktus bilier kecil serta kapiler duktus bilier. Kondisi ini dapat mengakibatkan bilirubin kembali masuk ke sirkulasi darah. Selain itu, peningkatan dari tekanan duktus bilier juga menyebabkan gangguan fungsi lapisan epitel duktus bilier. Gangguan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas duktus sehingga menyebabkan akumulasi cairan empedu di hati. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya respons inflamasi. Selain itu juga terdapat mekanisme berupa masuknya mikroorganisme dan endotoksin akibat translokasi bakteri dari usus ke dalam sistem sirkulasi tubuh serta memicu infiltrasi sel radang leukosit terutama jenis *polymorphonuclear neutrophilic* (PMN) di sinus portal.¹¹

Neutrofil merupakan komponen penting dari respons inflamasi awal pada penyakit, termasuk pada *Obstructive jaundice*. Menurut eksperimen terkait *Obstructive jaundice* yang telah dilakukan, infiltrasi neutrofil terjadi pada 3 hari setelah dilakukannya ligasi duktus bilier (BDL). Selain itu, sel bilier memproduksi

neutrophil chemoattractans yang berkontribusi terhadap inflamasi di hati. Pada kondisi jangka panjang, infiltrasi dari sel radang masih berlanjut dan terjadi migrasi sel di sekitar portal triad dan vena sentral. Hal ini berasosiasi dengan peningkatan sitokin pro inflamasi di hati.¹²

Infiltrasi dari sel radang di hati, contohnya neutrofil, sel *natural killer*, sel limfosit T, makrofag merupakan salah satu ciri patologis yang penting setelah terjadinya cedera hati akut. Sel-sel radang ini memiliki peran dalam cedera dan juga perbaikan hati. Pada penelitian tikus dengan model cedera hati akut oleh Xie, dkk (2022), didapatkan bahwa sel radang memiliki respons waktu yang berbeda. Pada penelitian ini, kadar neutrofil mulai meningkat di jam ke 6 setelah diberi perlakuan cedera hati akut, sementara sel NK dan makrofag didapatkan meningkat pada hari pertama. Sel-sel radang ini juga masih memiliki jumlah yang lebih tinggi pada kelompok cedera hati akut dibanding kontrol di minggu ke 2 perlakuan cedera hati akut.¹³

Pada kondisi *Obstructive jaundice*, Sel Kupffer akan mengeluarkan zat-zat aktif yang akan memicu respons imun. Akumulasi asam empedu di hati dan di sirkulasi dapat menyebabkan kerusakan pada Sel Kupffer. Endotoksin yang berasal dari bakteri usus, normalnya akan dinetralisir oleh Sel Kupffer. Namun, pada kondisi *Obstructive jaundice* terjadi gangguan fungsi hati sehingga endotoksin diperbolehkan masuk ke sirkulasi sistemik. Keberadaan endotoksin akan menstimulasi sel imun (monosit, makrofag, granulosit, dan sel endotelial) untuk memproduksi sitokin pro inflamasi seperti *tumor necrosis factor (TNF)*, *platelet-activating factor*, *interleukin (IL)*, *oxygen radicals*, *prostaglandins (PG)*, dan *procoagulants*. Peningkatan produksi sitokin pro inflamasi bersama dengan stres oksidatif dapat memicu terjadinya apoptosis dan nekrosis pada jaringan hati.^{11,12}

Obstructive jaundice juga menyebabkan perubahan pada usus, seperti terjadinya proliferasi abnormal dari flora normal, kerusakan pada mukosa dan lapisan usus, translokasi bakteri, dan peningkatan absorpsi endotoksin.¹¹

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang dipercaya memberikan manfaat bagi kesehatan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa probiotik mempunyai potensi untuk melawan banyak penyakit. Probiotik memiliki

mekanisme yang dapat meningkatkan ketahanan dari epitel, meningkatkan adhesi dari mukosa usus, melawan mikroorganisme patogen, memproduksi zat-zat antimikroorganisme, dan memiliki efek imunomodulator.¹⁴ Berdasarkan penelitian eksperimental tikus *Obstructive jaundice* oleh Celikkaya, dkk. (2019), didapatkan hasil bahwa pemberian probiotik memiliki efek yang baik pada hepar, dilihat dari derajat kerusakan dari sel hepatositnya. Penelitian eksperimental ini juga mendapatkan bahwa tikus yang diberi probiotik memiliki efek inflamasi dan degenerasi sel yang lebih sedikit dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi probiotik. Translokasi bakteri dari usus juga menurun pada tikus yang diberi probiotik.¹⁵

Bakteri asam laktat merupakan salah satu jenis probiotik yang dapat dijadikan pilihan untuk menjaga keseimbangan pH dan juga mikrobiota di usus. Keberadaan bakteri asam laktat yang bersifat sebagai pemecah gula, asidogenik, dan penghasil bakteriosin memiliki manfaat untuk melindungi usus dari bakteri patogen.¹⁶ Bakteri asam laktat memiliki kemampuan untuk memproduksi asam. Kondisi lingkungan yang asam ini menciptakan lingkungan usus yang dapat menghambat pertumbuhan dari mikroorganisme patogen.¹⁷

Dadih, dengan nama natif Dadiah, merupakan susu fermentasi tradisional yang berasal dari Sumatera Barat, Minangkabau. Susu mengandung LAB (*Lactic Acid Bacteria*/Bakteri Asam Laktat) yang memiliki peran pada fermentasi. LAB, yang merupakan bakteri gram positif, berperan mengubah Laktosa menjadi asam laktat.¹⁸ Dadih dapat menjadi salah satu sumber dari pilihan probiotik karena umumnya mengandung berbagai jenis bakteri asam laktat (LAB) seperti *Lactococcus*, *Lactobacillus*, dan *Enterococcus*.¹⁹

Penelitian eksperimental tikus model *Obstructive jaundice* oleh Anami, dkk. (2023) mendapatkan adanya perbaikan fungsi hati tikus yang diberi *Lactococcus lactis* D4. Di mana, kadar SGOT dan SGPT pada tikus yang diberi probiotik *Lactococcus lactis* D4 mengalami perbaikan dibanding tikus tanpa pemberian probiotik.²⁰

Probiotik, walaupun mudah didapatkan dengan harga yang terjangkau, memiliki efek protektif terhadap patologi dari penyakit *Obstructive jaundice* yang

memiliki morbiditas serta mortalitas yang tinggi. Penelitian juga menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian probiotik terhadap inflamasi hepar.¹⁵ Karena hal tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti gambaran inflamasi berupa infiltrasi sel radang pada jaringan hepar tikus model *obstructive jaundice* yang dilakukan pemberian *Lactococcus lactis* strain D4 yang terdapat dalam dadiah, susu fermentasi tradisional Sumatera Barat

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan di atas, maka disusunlah rumusan penelitian, yaitu:

1. Bagaimana perbedaan gambaran infiltrasi sel radang hepar pada tikus Sprague Dawley model *obstructive jaundice* dengan pemberian *Lactococcus lactis* D4 dan tanpa pemberian *Lactococcus lactis* D4?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan gambaran infiltrasi sel radang hepar pada tikus Sprague Dawley model *obstructive jaundice* dengan pemberian *Lactococcus lactis* D4 dan tanpa pemberian *Lactococcus lactis* D4.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan gambaran infiltrasi sel radang hepar pada tikus Sprague Dawley model *obstructive jaundice* dengan dan tanpa pemberian *Lactococcus lactis* D4 berdasarkan jumlahnya.
2. Mengetahui gambaran jenis infiltrasi sel radang hepar pada tikus Sprague Dawley model *obstructive jaundice* dengan dan tanpa pemberian *Lactococcus lactis* D4.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana bagi peneliti untuk mendapatkan pengalaman dan pembelajaran dalam menulis karya tulis ilmiah.

Penelitian ini juga diharapkan dapat memperluas wawasan dan ilmu pengetahuan peneliti.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya dalam mengkaji lebih lanjut mengenai gambaran infiltrasi sel radang hepar pada tikus Sprague Dawley model *obstructive jaundice* dengan Pemberian *Lactococcus lactis* D4.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan ilmu dan pemahaman mengenai efek dari pemberian *Lactococcus lactis* D4 yang terdapat di dalam dadiah, probiotik tradisional khas Sumatera Barat, terhadap kondisi *obstructive jaundice*.

