

**PENGARUH KURKUMIN TERHADAP EKSPRESI *TUMOR NECROSIS*  
*FACTOR-ALPHA* SERTA PERSENTASE NEKROSIS HEPATOSIT  
MENCIT *DDY* DENGAN FIBROSIS HATI YANG DIINDUKSI LIGASI  
DUKTUS KOLEDOKUS**



**Tesis**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai derajat Sarjana S-2**

**ABRAHAM GITA RAMANDA CHRISTANTO  
22010119420019**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2021**

TESIS

**PENGARUH KURKUMIN TERHADAP EKSPRESI *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA* SERTA PERSENTASE NEKROSIS HEPATOSIT MENCIT *DDY* DENGAN FIBROSIS HATI YANG DIINDUKSI LIGASI DUKTUS KOLEDOKUS**

Disusun oleh

**Abraham Gita Ramanda Christanto  
22010119420019**

telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 30 November 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui

Pembimbing I



Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si.  
NIP. 196301281989022001

Pembimbing II



dr. B. Parish Budiono, M.Si.Med, Sp.B-KBD  
NIP. 197303172010121001

Penguji I



dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, Ph.D.  
NIP. 198302182009122004

Penguji II



dr. Erik Prabowo, M.Si.Med, Sp.B(K)BD  
NIP. 197303172010121001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, Sp.B(K)Onk., M.Kes.  
NIP. 197501242008011006

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Desember 2021

Materai

Penulis

## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : dr. Abraham Gita Ramanda Christanto  
Tempat/tanggal lahir : Semarang, 30 November 1991  
Agama : Kristen  
Jenis Kelamin : Laki-laki

### B. Riwayat Pendidikan

1. SD PL Santo Yusup Semarang : Lulus tahun 2003
2. SMP PL Domenico Savio Semarang : Lulus tahun 2006
3. SMA Marsudirini Sedes Sapientiae : Lulus tahun 2009
4. FK Universitas Kristen Krida Wacana : Lulus tahun 2015
5. Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP : (2020 – sekarang)
6. PPDS-1 Ilmu Bedah FK UNDIP : (2020 – sekarang)

### C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 2015 – 2016 : Dokter Internship di RSUD Berkah  
Pandeglang, Banten
2. Tahun 2016 – 2020 : Dokter Umum di RSUD Berkah  
Pandeglang, Banten

### D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang tua  
Ayah : Robert Christanto Imantono  
Ibu : Irene Francisca Ratnawati
2. Nama Istri : drg. Missy Mercia, Sp.Perio

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan YME atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Pengaruh Kurkumin terhadap Ekspresi *Tumor Necrosis Factor-Alpha* serta Persentase Nekrosis Hepatosit Mencit *DDY* dengan Fibrosis Hati yang Diinduksi Ligasi Duktus Koledokus”.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat Sarjana S2 Ilmu Biomedik pada Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa adanya dukungan dari berbagai pihak. Kepada Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si. dan dr. B. Parish Budiono, M.Si.Med, Sp.B-KBD selaku dosen pembimbing, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan dan arahnya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H., M.Hum., Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
3. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, Sp.B(K)Onk., M.Kes., selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
4. dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, Ph.D dan dr. Erik Prabowo, M.Si.Med, Sp.B-KBD, Tim Penguji yang telah memberikan banyak masukan dan saran dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
5. dr. Agus Priambodo, Sp.B, Sp.OT(K)Spine, selaku Ketua Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

6. dr. Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med, Sp.BA, selaku Ketua Program Studi PPDS 1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
7. Segenap rekan staf administrasi Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis selama menjalani pendidikan.
8. Prof. Dr. dr. Banundari Rachmawati, Sp.PK(K), Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang.
9. drh. Elpita Tarigan, M.Si., Kepala Laboratorium iRATco Bogor.
10. drh. Mawar Subangkit, M.Si., Dokter Hewan Laboratorium iRATco Bogor.
11. dr. Dimas, dr. Ezra, dr. Natasha, dr. Prathita, dr. Opi, dr. Yosef, selaku rekan satu angkatan dalam Program Magister Biomedik yang sudah berjuang bersama.
12. Keluarga terkasih yang selalu mendukung secara moril dan materiil untuk keberhasilan studi saya, orang tua Robert Christanto Imantono dan Irene Francisca Ratnawati, serta istri tercinta Missy Mercia.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih banyak kekurangan. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan bagi ilmu pengetahuan di bidang ilmu kedokteran.

Semarang, Desember 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>PERNYATAAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>RIWAYAT HIDUP</b> .....	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Perumusan Masalah</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	<b>8</b>
<b>1.5 Orisinalitas Penelitian</b> .....	<b>9</b>
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1 Hati</b> .....	<b>11</b>
2.1.1 Anatomi dan Fungsi Hati .....	11
<b>2.2 Fibrosis Hati</b> .....	<b>17</b>
2.2.1 Definisi .....	17
2.2.2 Etiologi dan Patogenesis .....	18
2.2.3 Ligasi Duktus Koledokus (CBDL) sebagai Model Fibrosis Hati .....	22
2.2.4 Peran TNF- $\alpha$ pada Fibrosis Hati .....	24
2.2.5 Nekrosis dan Regenerasi Hati pasca Fibrosis .....	28
<b>2.3 Pencegahan atau Pengobatan Fibrosis Hati</b> .....	<b>33</b>
2.3.1 Berbagai strategi pencegahan atau pengobatan fibrosis hati.....	33
2.3.2 Asam Ursodeoksikolat / Ursodeoxycholic acid (UDCA) .....	34
2.3.3 Kurkumin .....	35
<b>2.4 Kerangka Teori</b> .....	<b>39</b>
<b>2.5 Kerangka Konsep</b> .....	<b>40</b>
<b>2.6 Hipotesis Penelitian</b> .....	<b>40</b>
2.6.1 Hipotesis Mayor .....	40
2.6.2 Hipotesis Minor.....	40
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN</b> .....	<b>42</b>

<b>3.1 Rancangan Penelitian</b> .....	<b>42</b>
<b>3.2 Sampel Penelitian</b> .....	<b>42</b>
<b>3.3 Waktu dan Lokasi Penelitian</b> .....	<b>43</b>
<b>3.4 Variabel Penelitian</b> .....	<b>44</b>
3.4.1 Variabel Bebas .....	44
3.4.2 Variabel Terikat.....	44
<b>3.5 Definisi Operasional</b> .....	<b>44</b>
<b>3.6 Bahan dan Alat Penelitian</b> .....	<b>45</b>
3.6.1 Bahan untuk Perlakuan/kontrol (pemberian dengan metode oral gavage) .....	45
3.6.2 Alat untuk Perlakuan (pemberian perlakuan dengan metode oral gavage) .....	46
3.6.3 Bahan untuk ligasi duktus koledokus.....	46
3.6.4 Alat untuk ligasi duktus koledokus .....	46
3.6.5 Bahan untuk pengambilan jaringan histopatologi.....	46
3.6.6 Alat untuk pengambilan jaringan histopatologi .....	47
3.6.7 Bahan untuk Pemeriksaan Imunohistokimia TNF- $\alpha$ dan Pewarnaan HE untuk pemeriksaan persentase nekrosis sel hepatosit .....	47
3.6.8 Alat untuk Pemeriksaan Imunohistokimia TNF- $\alpha$ dan Pewarnaan HE untuk pemeriksaan persentase nekrosis sel hepatosit.....	48
<b>3.7 Prosedur Pemeriksaan</b> .....	<b>48</b>
<b>3.8 Pelaksanaan Penelitian</b> .....	<b>48</b>
3.8.1 Cara Perlakuan .....	48
<b>3.9 Alur Kerja</b> .....	<b>50</b>
<b>3.10 Cara Pengumpulan Data</b> .....	<b>51</b>
<b>3.11 Analisis Data</b> .....	<b>51</b>
<b>3.12 Etik Penelitian</b> .....	<b>51</b>
<b>BAB 4 HASIL</b> .....	<b>53</b>
<b>4.1 Analisis Univariat</b> .....	<b>53</b>
4.2 Hasil Uji Hipotesis.....	61
<b>BAB 5 PEMBAHASAN</b> .....	<b>68</b>
<b>5.1 Karakteristik Sampel Penelitian</b> .....	<b>68</b>
<b>5.2 Pengaruh Kurkumin terhadap Ekspresi TNF-<math>\alpha</math></b> .....	<b>69</b>
<b>5.3 Persentase Nekrosis Sel Hepatosit</b> .....	<b>72</b>
<b>5.4 Korelasi Ekspresi TNF-<math>\alpha</math> dan Persentase Nekrosis Sel Hepatosit</b> ....	<b>75</b>
<b>5.5 Keterbatasan Penelitian</b> .....	<b>77</b>
<b>BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>79</b>



<b>6.1 KESIMPULAN .....</b>	<b>79</b>
<b>6.2 SARAN.....</b>	<b>80</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>81</b>
<b>LAMPIRAN 1: Prosedur Pemberian Kurkumin/larutan perlakuan lain .....</b>	<b>90</b>
<b>LAMPIRAN 2: Prosedur Ligasi Duktus Koledokus.....</b>	<b>91</b>
<b>LAMPIRAN 3: Prosedur Pengambilan Jaringan Histopatologi dan Eutanasia.....</b>	<b>93</b>
<b>LAMPIRAN 4: Prosedur pembuatan preparat histopatologi .....</b>	<b>94</b>
<b>LAMPIRAN 5: Prosedur pembuatan preparat Imunohistokimia .....</b>	<b>96</b>
<b>LAMPIRAN 6: Prosedur Pewarnaan HE dan Pemeriksaan Persentase Nekrosis sel Hepatosit .....</b>	<b>97</b>
<b>LAMPIRAN 7: Analisis Data Statistik .....</b>	<b>100</b>
<b>LAMPIRAN 8: <i>Ethical Clearance</i>.....</b>	<b>111</b>
<b>LAMPIRAN 9: Dokumentasi Penelitian di iRATco Bogor.....</b>	<b>112</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>Tabel 1.</b> Orisinalitas Penelitian.....	9
<b>Tabel 2.</b> Definisi Operasional.....	44
<b>Tabel 3.</b> Distribusi Ekspresi TNF- $\alpha$ (%) pada sampel penelitian yang diinduksi fibrosis hati dengan ligasi duktus koledokus pada kelompok kontrol dan perlakuan dalam tiga waktu pengamatan pasca ligasi. ....	55
<b>Tabel 4.</b> Distribusi persentase nekrosis sel hepatosit relatif terhadap kelompok N pada sampel penelitian yang diinduksi fibrosis hati dengan ligasi duktus koledokus pada kelompok KN, KP, P1, P2 dalam tiga waktu pengamatan pasca ligasi .....	58
<b>Tabel 5.</b> Hasil uji komparasi ekspresi TNF- $\alpha$ (%) pada kelompok sampel kontrol dan perlakuan yang diinduksi fibrosis hati dengan ligasi duktus koledokus .....	61
<b>Tabel 6.</b> Hasil uji komparasi persentase nekrosis sel hepatosit pada kelompok sampel kontrol dan perlakuan yang diinduksi fibrosis hati dengan ligasi duktus koledokus .....	62
<b>Tabel 7.</b> Hasil uji komparasi ekspresi TNF- $\alpha$ (%) dengan persentase nekrosis sel hepatosit pada hari ke-7, 14, dan 21 pasca ligasi duktus koledokus pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	64
<b>Tabel 8.</b> Hasil uji komparasi ekspresi TNF- $\alpha$ (%) dan persentase nekrosis sel hepatosit pada dua waktu pengamatan pasca ligasi duktus koledokus pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	65
<b>Tabel 9.</b> Hasil analisis hipotesis berdasarkan hasil uji statistik.....	66

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>Gambar 1.</b> Gambaran skematik anatomi hati, ligamen, dan perlekatan peritoneal pada hati (Ellis, 2011). (29).....	12
<b>Gambar 2.</b> Gambaran vaskularisasi yang melewati hilum hati (Ellis, 2011).(29) .....	13
<b>Gambar 3.</b> Gambaran konsep mekanistik fibrosis hati .....	22
<b>Gambar 4.</b> Fotomikrograf bagian hati tikus albino. ....	30
<b>Gambar 5.</b> Fotomikrograf bagian hati tikus albino fibrosis. ....	30
<b>Gambar 6.</b> Gambaran karioheksis dan kariolisis dalam inti hepatosit nekrotik ..	31
<b>Gambar 7.</b> Gambaran skema cedera hati kronis (Pellicoro, 2014).(11).....	32
<b>Gambar 8.</b> Kerangka Teori.....	39
<b>Gambar 9.</b> Kerangka Konsep .....	40
<b>Gambar 10.</b> Alur Kerja .....	50
<b>Gambar 11.</b> Diagram boxplot median Ekspresi TNF- $\alpha$ (%) pada kelompok KN (hijau), KP (krem), P1 (ungu), dan P2 (kuning) pada tiga waktu pengamatan yaitu hari ke-7, 14, dan 21 pasca ligasi duktus koledokus. ....	56
<b>Gambar 12.</b> Ekspresi TNF- $\alpha$ pada area nekrosis (panah) pada hari ke-7, 14 dan 21 hari pasca ligasi duktus koledokus. Pewarnaan imunohistokimia dengan pembesaran 100x.....	57
<b>Gambar 13.</b> Diagram boxplot median persentase nekrosis sel hepatosit pada kelompok KN (hijau), KP (krem), P1 (ungu), dan P2 (kuning) pada tiga waktu pengamatan yaitu hari ke-7, 14, dan 21 pasca ligasi duktus koledokus.....	59
<b>Gambar 14.</b> Panel histopatologi organ hati dengan pewarnaan HE. Nekrotik pada hati ditunjukkan warna sitoplasma yang pucat dengan inti yang hilang atau kariolisis (panah). Pembesaran 100x. ....	60
<b>Gambar 15.</b> Gambaran ligasi duktus koledokus. ....	92