

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Penyakit hepar di Indonesia umumnya masih tergolong sangat tinggi. Data DEPKES (Departemen Kesehatan) (2010), di Indonesia penyakit hepar menempati urutan ketiga setelah penyakit infeksi dan paru. Salah satu penyebabnya adalah penggunaan obat-obat yang bersifat hepatotoksik. Penyakit hepar yang disebabkan karena penggunaan obat-obatan disebut Drug Induced Hepatitis (DIH). Menurut data Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) tahun 2013, sebanyak 20 – 40% penyakit hepar fulminan disebabkan oleh obat-obatan dan 50% penderita hepatitis akut terjadi akibat dari reaksi obat terhadap hepar. DIH dapat disebabkan oleh penggunaan obat-obatan seperti aspirin, artemisin, rifampisin, parasetamol, dan obat-obat lain yang di metabolisme di hepar dengan pemakaian jangka panjang atau dengan dosis yang berlebihan. Obat - obat ini akan di metabolisme dalam hepar menjadi suatu metabolit aktif. Bila antioksidan endogen lebih rendah dibandingkan metabolit aktif obat, maka metabolit aktif obat dapat menjadi radikal bebas yang merusak sel. Persentase kejadian hepatotoksisitas pada pasien dengan pemakaian parasetamol dosis berlebihan di berbagai negara antara lain : USA (15%) ; Australia (14%) ; Hongkong (6%) ; Jamaica (2%). Sedangkan di Indonesia sendiri, DIH umumnya masih tergolong tinggi. Menurut data RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2010, menyatakan bahwa terdapat sekitar 2000 kasus gagal hepar akut yang terjadi setiap tahun dan 50% diantaranya disebabkan oleh toksisitas obat (39% karena parasetamol, 13% karena reaksi idiosinkrasi dan 8% disebabkan medikasi lainnya). Beberapa studi in vivo dan in vitro telah menunjukkan bahwa induksi parasetamol overdosis pada hewan percobaan menyebabkan kerusakan hepatoseluler (Sujono,2012).

Parasetamol termasuk salah satu obat yang sering dikonsumsi oleh masyarakat. Metabolisme parasetamol didetoksifikasi di hati melalui proses oksidasi pada sitokrom p450 yang menghasilkan metabolit sitotoksik yang sangat

reaktif yaitu *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI), yang mereduksi *glutation* hati. Sistem pertahanan hati menurun dengan adanya pemberian obat asetaminofen dan menurunnya *glutation* yang menyebabkan peningkatan NAPQI. Pada akhirnya, merusak membran sel hepatosit dan menghambat proses transkripsi, translasi, dan fragmentasi DNA (Greenstein, 2010).

Sejak lama manusia menggunakan tumbuhan dan bahan alam lain sebagai obat untuk mengurangi rasa sakit, menyembuhkan dan mencegah penyakit tertentu, mempercantik diri serta menjaga kondisi badan agar tetap sehat dan bugar. Sejarah mencatat bahwa fitoterapi atau terapi menggunakan tumbuhan telah dikenal masyarakat sejak masa sebelum Masehi. Saat ini penggunaan tumbuhan atau bahan alam sebagai obat tersebut dikenal dengan sebutan obat tradisional. Obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut, yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman (Pramono, 2006).

Perkembangan penelitian berjalan cepat sekali, antara lain dipacu oleh beberapa hal seperti diperlukannya senyawa-senyawa untuk mengatasi berbagai macam penyakit, didalam penelitian (Wijayakusuma dkk, 1996) menjelaskan bahwa pemanfaatan bahan-bahan alam sebagai obat tradisional mulai dikembangkan dan sangat dicari adalah senyawa obat yang bersifat sebagai hepatoprotektif. Hal ini disebabkan masyarakat menyadari efek samping yang ditimbulkan oleh obat-obat sintetik lebih besar dibandingkan obat alam. Selain itu juga karena harganya jauh lebih murah dibandingkan obat sintetik, cepat meramunya (mudah dibuat) dan mudah untuk memperolehnya. Oleh karena itu obat tradisional merupakan bidang yang masih banyak diminati untuk diteliti (Wijayakusuma dkk, 1996).

Hepatoprotektif (pelindung hati) adalah senyawa obat yang memiliki efek teurapeutik, untuk memulihkan, memelihara, dan mengobati kerusakan dari fungsi hati. Penyakit-penyakit kerusakan hati antara lain hepatitis, kanker, hati berlemak, insufisiensi hati, sirosis hati, sakit pada ulu hati, batu empedu, radang kantung empedu, jumlah getah empedu yang sedikit, penyakit kuning, dan lain sebagainya.

Sampai saat ini belum ada obat yang disetujui sebagai hepatoprotektor, tetapi untuk tanaman-tanaman obat yang kini dipasarkan menjadi jamu atau campuran jamu yang dipasarkan di Indonesia telah diakui sebagai hepatoprotektor, misalnya Hepasil dari Kalbe Farma, Hepacomb dari Sidomuncul, Hepagard dari Phapros, dan berbagai produk lainnya (Price dan Wilson, 2006).

Hepar merupakan pusat metabolisme tubuh yang mempunyai banyak fungsi dan penting untuk mempertahankan hidup. Kapasitas cadangannya sangat besar, hanya dengan 10 – 20% jaringan hati yang masih berfungsi ternyata sudah cukup untuk mempertahankan hidup pemiliknya. Kemampuan mengganti jaringan mati dengan yang baru (regenerasi) pada hati pun cukup besar. Itulah sebabnya pengangkatan sebagian jaringan hati yang rusak akibat penyakit akan cepat digantikan dengan jaringan baru. Detoksifikasi dilakukan dengan berbagai proses yang dilakukan oleh enzim-enzim di hati terhadap zat-zat beracun. Fungsi perlindungan dilakukan oleh sel *kupffer* yang berada dalam dinding sinusoid (Price dan Wilson, 2006).

Parasetamol merupakan salah satu obat yang dapat berefek hepatotoksik. Penggunaan parasetamol sebagai analgetik dan antipiretik telah dikenal oleh masyarakat umum dan banyak dijual bebas di pasaran. Hal ini menyebabkan masyarakat dapat mengonsumsinya tanpa harus menggunakan resep dokter; selain itu, pengetahuan masyarakat mengenai bahaya toksisitas obat masih sangat kurang, terutama bila digunakan dalam dosis berlebihan. Hampir setengah dari kasus percobaan bunuh diri di USA disebabkan oleh overdosis parasetamol. Adanya kerusakan sel parenkhim hati atau permeabilitas membran akan mengakibatkan enzim *aspartate aminotransferase* (AST) atau *glutamic oxaloacetic transaminase* (GOT) dan *alanine aminotransferase* (ALT) atau *glutamic pyruvictransminase* (GPT), arginase, laktat dehidrogenase, dan gamma transminase bebas keluar sel sehingga enzim masuk ke pembuluh darah melebihi keadaan normal dan kadarnya dalam darah meningkat (Girindra, 2001). Namun demikian, indikator yang lebih baik untuk mendeteksi kerusakan jaringan hati adalah enzim ALT, karena enzim tersebut meningkat lebih dahulu dibandingkan

dan peningkatannya lebih drastis bila dibandingkan dengan enzim lainnya (Calbreath, 1992).

Peranan antioksidan sangat penting dalam meredam efek radikal bebas yang berkaitan erat dengan terjadinya penyakit degeneratif seperti tekanan darah tinggi, jantung koroner, diabetes dan kanker yang didasari oleh proses biokimiawi dalam tubuh. Radikal bebas yang dihasilkan secara terus menerus selama proses metabolisme normal, dianggap sebagai penyebab terjadinya kerusakan fungsi sel tubuh yang akhirnya menjadi pemicu timbulnya penyakit degeneratif (Halliwell dan Gutteridge, 1999). Reaksi radikal bebas secara umum dapat dihambat oleh antioksidan tertentu baik alami maupun sintesis. Sebagian besar antioksidan berasal dari tanaman, antara lain berupa senyawa tokoferol, karotenoid, asam askorbat, fenol, dan flavonoid (Wanger al., 2012). Zat antioksidan seperti Silymarin, Colchicine, Vitamin A, C dan Vitamin E dapat menghambat pembentukan radikal bebas akibat pemberian parasetamol sehingga dapat mencegah kerusakan sel hati (Lusiana, 2002).

Hasil penelitian Napitupulu (2016) menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun bos-bos mengandung senyawa bio aktif yaitu flavonoid, terpenoid, saponin, fenolik, dan vitamin C yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Ini membuktikan daun bos-bos mengandung senyawa aktif metabolit sekunder. Kandungan flavonoid, fenolik, terpenoid, vitamin C yang terkandung didalam daun bos-bos menunjukkan bahwa daun bos-bos berpotensi sebagai hepatoprotektif. Senyawa ini diantaranya berfungsi sebagai pelindung terhadap serangan atau gangguan yang ada disekitar antibiotik dan juga sebagai antioksidan (Atmoko dan Maruf, 2009). Mengingat potensi yang dimiliki daun bos-bos ini sangat besar dan penelitian mengenai daun bos-bos di Indonesia sangat terbatas serta belum ada publikasi. Maka peneliti merasa perlu melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol daun bos-bos (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) sebagai hepatoprotektif pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

## 1.2. Identifikasi Masalah

1. Pola kehidupan sekarang yang kurang sehat sehingga dibutuhkan senyawa obat yang bersifat hepatoprotektif.
2. Penggunaan obat sintetik membutuhkan dana yang tidak sedikit dan memiliki efek samping sehingga perlu dicarikan solusi untuk penggunaan obat yang lebih murah dan aman.
3. Penggunaan tanaman obat yang belum maksimal menyebabkan adanya tanaman obat yang belum banyak diketahui kegunaannya seperti tanaman Bosi-bosi (*Timonius flavescens* (Jacq) Baker).
4. Uji coba tanaman obat langsung ke manusia memiliki resiko yang besar sehingga menggunakan tikus putih jantan sebagai uji coba dalam penelitian ini.

## 1.3. Batasan Masalah

Berdasarkan identifikasi masalah, maka batasan masalah adalah penelitian ini dibatasi pada aktivitas hepatoprotektif dari ekstrak etanol daun bosi-bosi pada hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol dengan mengamati perubahan sel histopatologi tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dan pengukuran kadar enzim dalam hati dengan parameter biokimia seperti SGOT dan SGPT.

## 1.4. Rumusan Masalah

Berdasarkan batasan masalah yang telah dikemukakan di atas, maka yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu :

1. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun Bosi-bosi (*Timonius flavescens* (Jacq) Baker) terhadap perubahan histopatologi hati dan kadar enzim SGOT dan SGPT pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol?
2. Berapakah dosis ekstrak etanol daun Bosi-bosi (*Timonius flavescens* (Jacq) Baker) sebagai hepatoprotektif terhadap tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)?

3. Bagaimana aktivitas ekstrak etanol daun Bosi-bosi (*Timonius flavescens* (Jacq) Baker) sebagai hepatoprotektif dibandingkan dengan sylimarin ?

### 1.5. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dikemukakan di atas, maka yang menjadi tujuan masalah dalam penelitian ini yaitu :

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun Bosi-bosi (*Timonius flavescens* (Jacq) Baker) terhadap perubahan histopatologi hati dan kadar enzim SGOT dan SGPT pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol.
2. Mengetahui jumlah dosis ekstrak etanol daun Bosi-bosi (*Timonius flavescens* (Jacq) Baker) yang mampu menjadi hepatoprotektif terhadap kerusakan hati tikus setelah diinduksi parasetamol.
3. Mengetahui perbandingan aktivitas ekstrak etanol daun Bosi-bosi (*Timonius flavescens* (Jacq) Baker) dengan sylimarin sebagai hepatoprotektif.

### 1.6. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian ini, yaitu :

1. Menambah wawasan dan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang biologi serta terapannya.
2. Mengetahui aktivitas hepatoprotektif ekstrak etanol daun bosi-bosi (*Timonius flavescens* (Jacq) Baker) yang diinduksi parasetamol.
3. Melengkapi informasi ilmiah daun bosi-bosi yang berguna memperkuat dasar pemanfaatan daun tersebut bagi tujuan pelayanan kesehatan formal (modern)
4. Sebagai salah satu referensi/perbandingan dalam penelitian lebih lanjut