

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Di Indonesia cukup banyak laporan tentang kasus hepatotoksisitas, walaupun jumlah kematian akibat toksisitas ini tidak begitu tinggi. Salah satu penyebab dari toksisitas ini adalah pemakaian dalam jangka waktu yang lama atau overdosis dari suatu obat seperti parasetamol (Rochmah Kurnisajanti, 2000). Dilaporkan juga bahwa pemakaian parasetamol dengan dosis yang tinggi atau penggunaan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan gangguan fungsi hati berupa nekrosis dan dapat juga terjadi nekrosis pada tubulus ginjal (Rochmah Kurnisajanti, 2000).

Mekanisme hepatotoksisitas ini karena parasetamol pada hati mengalami biotransformasi sehingga menghasilkan metabolit N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) yang sangat reaktif dan toksik melalui reaksi katalisa sitokrom p-450. Selain itu juga dilaporkan bahwa kerusakan sel hati akibat pemberian parasetamol ini karena adanya pembentukan radikal bebas melalui reaksi lipid peroksidasi yang menghasilkan lipid peroksid (Rochmah Kurnisajanti, 2000).

Keracunan yang fatal bisa terjadi dengan 12-20 tablet parasetamol dengan kadar per tabletnya 500 mg sekaligus telan, bergantung kepada kapasitas individual setiap orang. Diketahui pula bahwa waktu paruh parasetamol dalam darah yang normal 2 jam juga dapat bertambah lama menjadi lebih dari 4 jam sehingga dipakai sebagai ukuran untuk menilai derajat keracunan (Iwan Darmansjah, 2002).

Usaha untuk menemukan obat-obat baru yang spesifik untuk pengobatan hati yang telah rusak tersebut telah banyak dilakukan, namun keberhasilan obat-obat baru tersebut belum optimal. Pengalaman leluhur berbagai bangsa di dunia khususnya di Cina, menunjukkan bahwa banyak sekali jenis tanaman yang mempunyai potensi sebagai hepatoprotektor, yaitu antara lain adalah *Cordyceps*

*sinensis*. Cendawan ini bukan berasal dari Indonesia. *Cordyceps sinensis* berasal dari tanah berawa-rawa di daerah Qinghai, dataran tinggi Tibet di Cina. Cendawan ini pada musim dingin menyerupai cacing dan pada musim panas menyerupai rumput. Efek *Cordyceps sinensis* yang telah diketahui selama ini adalah terhadap organ paru-paru seperti untuk terapi bronkitis kronis dan asma, terhadap ginjal seperti *Acute Renal Failure* (ARF), *Chronic Renal Failure* (CRF), dan batu ginjal, terhadap hepar dapat menyembuhkan dan melindungi hepar terhadap kerusakan akibat hepatitis, fibrosis, dan sirosis, menurunkan kadar SGOT dan SGPT (Holiday & Cleaver, 2004). Berfungsi juga sebagai antibiotik dan antikanker (National Cancer Institute, 2008). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat efektivitas *Cordyceps sinensis* dalam menurunkan SGOT dan SGPT. Menurut Podolsky dan Isselbacher (2000) peningkatan SGOT dan SGPT merupakan indikator kerusakan hati.

## **1.2 Identifikasi masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, timbul permasalahan bagaimana *Cordyceps sinensis* dalam menurunkan SGOT dan SGPT pada mencit yang diinduksi parasetamol.

## **1.3 Maksud dan Tujuan**

Maksud dari penelitian ini adalah untuk menilai efek dari *Cordyceps sinensis* terhadap kadar SGOT dan SGPT pada mencit yang diinduksi parasetamol.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memperoleh obat yang berefek menurunkan SGOT dan SGPT yang optimal untuk mengatasi kerusakan hepar akibat obat-obatan.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat secara akademis yaitu untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dalam dunia kedokteran, khususnya farmakologi tumbuhan obat yaitu *Cordyceps sinensis* yang dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT.

Manfaat secara praktis yaitu diterapkannya herba dari *Modern Chinese Traditional Medicine* yang dapat berfungsi dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT.

#### 1.5 Kerangka Pemikiran

Hati adalah organ tubuh yang memegang peranan penting dalam detoksifikasi. Hal ini menyebabkan organ hati menjadi amat rentan terhadap jejas yang mungkin disebabkan oleh toksin, obat-obatan, mikroba, defek sirkulasi atau menjadi tempat metastase suatu proses keganasan dari tempat lain. Jejas tersebut biasanya menyebabkan reaksi peradangan, kerusakan jaringan hati yang menimbulkan gangguan fungsi sel atau kematian sel. (Kumar *et al*, 2005)

Jejas pada hati yang berlangsung kronis menyebabkan peningkatan aktivitas *Hepatic Stellate Cell* (HSCs) yang dicetuskan oleh aktivasi disertai dengan peningkatan *Transforming Growth Factor-beta 1* (TGF-  $\beta$ 1), *Platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *Tissue Inhibitor Methaloproteinase* (TIMP II). HCs yang terlalu aktif dapat menghambat aktivitas dari kolagenesis interstisial dan menurunkan kolagen fibrilar sehingga memperlancar akumulasi matriks fibrilar dalam *Extra Cellular Matrix* (ECM) (Albanis *et al*, 2003 ; Liu & Shen, 2003)

Penggunaan parasetamol secara terus menerus dalam dosis tinggi (12-20 tablet parasetamol dengan kadar per tabletnya 500 mg sekaligus telan) dapat menyebabkan kerusakan hati karena terbentuknya ikatan antara makromolekul sel hati dengan metabolit intermediet parasetamol (Clark, 1973). Parasetamol dimetabolisme terutama oleh enzim mikrosomal hati. Di hati parasetamol mengalami biotransformasi dan sebagian besar dieksekresikan setelah

berkonjugasi dengan glukuronat (60%), asam sulfat (3%) dan Sistein (3%). Jika mengkonsumsi parasetamol dalam dosis yang tinggi, maka parasetamol ikut mengalami N-hidroksilasi dan secara spontan mengalami dehidritasi membentuk metabolit N-asetil-p-benzoquinone yang bersifat hepatotoksik (I Nyoman Suarsana & I Ketut Budiasa, 2005).

Adanya kerusakan sel-sel parenkim hati atau permeabilitas membran akan mengakibatkan enzim GOT (Glutamat Okasaloasetat Transaminase) dan GPT (Glutamat Piruvat Transaminase), arginase, laktat dehidrogenase dan Gamma glutamil transaminase bebas keluar sel, sehingga enzim-enzim tersebut masuk ke pembuluh darah melebihi keadaan normal dan kadarnya dalam darah akan meningkat. Namun demikian, indikator yang lebih baik untuk mendeteksi kerusakan jaringan hati adalah SGOT dan SGPT, karena kedua enzim tersebut akan meningkat terlebih dahulu dan peningkatannya lebih drastis bila dibandingkan dengan enzim-enzim lainnya (I Nyoman Suarsana & I Ketut Budiasa, 2005).

Selain itu juga dilaporkan bahwa kerusakan sel hati akibat pemberian parasetamol ini karena adanya pembentukan radikal bebas melalui reaksi lipid peroksida yang akan menghasilkan lipid peroksida (Rochmah Kurnisajanti, 2000).

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental. *Cordyceps sinensis* memiliki kandungan utama cordycepin (3' deoxyadenosine) (Holiday *et al*, 2007). Adanya kandungan tersebut menghambat *Transforming Growth Factor-beta 1* (TGF- $\beta$ 1) dan *Platelet Growth Factor* (PDGF), menurunkan aktivasi *Hepatic Stellate Cell* (HSCs) (Liu & Shen, 2003). Di samping itu *Cordyceps sinensis* dapat meningkatkan status energi tinggi di hati yang dihasilkan oleh produksi ATP yang tinggi. Sintesis ATP disebabkan oleh aktivitas adenine translokase dan/atau fungsi respirasi tingkat mitokondrial (Manabe *et al*, 1996 dan Manabe *et al*, 2000).

## 1.6 Hipotesis

*Cordyceps sinensis* memiliki efektivitas untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada hati mencit yang diinduksi parasetamol.

## **1.7. Metodologi**

Penelitian ini bersifat prospektif laboratorik secara in vivo dengan desain Rancangan Acak Lengkap. Hasil yang menjadi tolak ukur penelitian adalah SGOT dan SGPT pada mencit. Data hasil penelitian kemudian dianalisis dengan uji ANOVA dilanjutkan dengan uji lanjut LSD dengan  $\alpha=0,05$ . Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai p.

## **1.8 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Lokasi Penelitian :

1. LP2IKD Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha
2. Laboratorium Pramita , Bandung

Waktu Penelitian : November 2007- Januari 2008