

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sirosis hati adalah suatu penyakit yang ditandai dengan sirkulasi mikro, anatomi pembuluh darah besar, dan seluruh struktur hati mengalami perubahan menjadi irregular, dan terbentuknya jaringan ikat (fibrosis) di sekitar parenkim hati yang mengalami regenerasi (Siti Nurdjanah, 2006). Penyakit ini biasanya dimulai dengan adanya proses peradangan, kematian sel (nekrosis) hati yang luas, pembentukan jaringan ikat (fibrosis) dan usaha regenerasi nodul.

Angka kejadian sirosis di Indonesia menunjukkan pria lebih banyak menderita sirosis dari wanita (2-4,5 : 1), dan terbanyak didapat pada dekade kelima (usia lima puluhan), sedangkan di negara barat, dari hasil autopsi didapatkan bahwa angka kejadian sirosis hati sekitar 2,4% (0,9%-5,9%) ([http ://www.cyberman.cbn](http://www.cyberman.cbn), 2008). Banyak masyarakat yang tidak sadar bahwa sesungguhnya mereka telah mengalami kerusakan sel dan fungsi hati.

Kerusakan sel dan fungsi hati dapat disebabkan oleh banyak faktor, antara lain virus, parasit, bakteri, protozoa, atau toksisitas dari obat-obatan atau bahan kimia. Salah satu obat-obatan yang dapat merusak sel dan fungsi hati adalah parasetamol.

Parasetamol adalah derivat p-aminofenol yang mempunyai efek antipiretik/analgetik. Efek antipiretik parasetamol diperankan oleh gugus aminobenzen dan diduga mekanismenya berdasarkan efek sentral. Parasetamol merupakan obat golongan antipiretik (penurun panas) yang masih digunakan secara luas sampai saat ini. Pemakaian parasetamol untuk waktu yang lama atau dosis tinggi dapat mengakibatkan kerusakan hati (Rochmah Kurnijasanti, 2000).

Parasetamol dimetabolisis terutama di hati, sebagian besar (60-90% dari dosis terapeutik) diubah menjadi senyawa yang tidak aktif melalui proses konjugasi dengan sulfat dan glukoronida. Metabolit ini kemudian diekskresikan ke ginjal. Sejumlah kecil (5-10% dari dosis terapeutik) dimetabolisis hati melalui sistem

enzim *cytochrome P450* (khususnya CYP2E1).

Efek toksik parasetamol sebenarnya hanya terkait dengan sebuah metabolit alkil minornya yaitu *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* (NAPQI). Jadi, efek toksik yang muncul bukanlah karena parasetamol itu sendiri atau metabolit utamanya. Pada dosis yang lazim digunakan, metabolit toksik NAPQI secara cepat didetoksifikasi melalui kombinasi *irreversible* dengan gugus *sulfhydryl* dari *glutathione*, menghasilkan konjugasi non toksik yang akhirnya dikeluarkan melalui ginjal.

Tanpa pengobatan yang tepat, overdosis parasetamol bisa menyebabkan gagal hati dan kematian dalam beberapa hari. Dosis toksis parasetamol sangat bervariasi. Pada dewasa, dosis tunggal di atas 10 gram atau 150 mg/kg bisa menyebabkan toksisitas. Toksisitas juga bisa terjadi pada dosis multipel yang lebih kecil dengan jangka waktu pemberian 24 jam melebihi kadar tersebut, atau bahkan pemberian jangka panjang dosis terendahnya 4 g/hari. Keracunan yang fatal bisa terjadi pada penggunaan 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 yang semula adalah 2 jam, dapat bertambah lama menjadi 4 jam, sehingga dipakai sebagai ukuran untuk menilai derajat keracunan (Iwan Darmansjah, 2002).

Usaha menemukan obat hepatoprotektor baru yang kurang toksik untuk memperbaiki, menghambat ataupun mengurangi kerusakan sel hati telah banyak dilakukan, tetapi keberhasilannya belum optimal dan belum teruji secara ilmiah. Di China, terdapat suatu tanaman yang memiliki potensi sebagai hepatoprotektor, yaitu cendawan ulat cina (*Cordyceps sinensis*). Cendawan ulat cina ini hidup di daerah rawa-rawa di Qinghai, dataran tinggi Tibet di China. Cendawan ulat cina memiliki 2 bentuk, yaitu menyerupai cacing pada musim dingin, dan menyerupai rumput pada musim panas.

Manfaat *Cordyceps sinensis* yang telah diketahui selama ini adalah untuk rheumatik arthritis, gagal ginjal akut, gagal ginjal kronik, batu ginjal, bronkhitis kronik dan asma, sedangkan terhadap hati dapat menyembuhkan dan melindungi hati dari hepatitis, fibrosis, dan sirosis (<http://www.sehatnatural.com>, 2007).

Bila hati telah mengalami jejas, maka akan diikuti dengan proses inflamasi atau peradangan. Inflamasi disebabkan oleh mediator-mediator kimia dalam tubuh kita, seperti sitokin. Salah satu contoh dari mediator tersebut adalah interleukin 1 (IL-1). IL-1 merupakan suatu sitokin yang dikeluarkan pertama kali bila terjadi peradangan. IL-1 dapat menginduksi terjadinya demam. IL-1 juga berfungsi mengontrol limfosit dan menambah jumlah sel di sumsum tulang. Peran IL-1 dalam proses peradangan secara umum bersifat tidak spesifik. Kelompok IL-1 (*IL-1 gene family*) terdiri dari 3 jenis yaitu IL-1 alfa, IL-1 beta dan IL-1 reseptor antagonis (IL-1Ra). IL-1 alfa dan IL-1 beta bersifat agonis menimbulkan reaksi radang atau disebut sitokin proinflamasi. IL-1Ra bersifat menghambat efek biologis IL-1 atau disebut sitokin antiinflamasi.

Keseimbangan IL-1 alfa sebagai sitokin proinflamasi dan IL-1Ra sebagai sitokin antiinflamasi sangat penting dalam proses peradangan pada berbagai organ. Kekurangan sitokin antiinflamasi diduga akan menyebabkan proses peradangan yang akan berlanjut menjadi kronis. Bisa disimpulkan bahwa pada proses inflamasi akan ditandai kenaikan atau peningkatan IL-1 dalam tubuh.

Cordyceps sinensis dengan dosis 917,92 mg/kg BB dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT paling optimum pada mencit yang diinduksi dengan CCl₄ (Emily, 2008). SGOT dan SGPT merupakan suatu enzim indikator adanya kerusakan hati. Kerusakan hati disini misalnya akibat adanya peradangan dan kerusakan membran hati (<http://www.m3undip.org>, 2005). Pada penelitian ini ingin diketahui efek dari *Cordyceps sinensis* sebagai hepatoprotektor, dengan indikator turunnya kadar IL-1 dalam serum mencit yang telah diinduksi dengan parasetamol.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, timbul pemikiran apakah cendawan ulat cina (*Cordyceps sinensis*) sebagai hepatoprotektor dapat menurunkan kadar IL-1 dalam serum mencit yang telah diinduksi dengan parasetamol.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud dari penelitian ini adalah untuk menilai efek hepatoprotektor dari cendawan ulat cina (*Cordyceps sinensis*) pada mencit yang telah diinduksi dengan parasetamol.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah cendawan ulat cina (*Cordyceps sinensis*) dapat menurunkan kadar IL-1 pada mencit yang telah diinduksi dengan parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat secara akademis adalah untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dalam dunia kedokteran, khususnya dalam *herbal medicine*, yaitu *Cordyceps sinensis* dapat menurunkan proses inflamasi dengan indikator penurunan kadar IL-1.

Manfaat secara praktis yaitu aplikasi *Cordyceps sinensis* sebagai obat anti inflamasi.

1.5 Kerangka Pemikiran

Kerusakan sel-sel hati dapat disebabkan banyak hal, antara lain obat-obatan (misalnya: parasetamol), senyawa kimia lain (misalnya: CCl₄), bakteri, parasit, dan virus. Jejas pada hepatosit dapat menimbulkan kerusakan membran dan menyebabkan keluarnya enzim-enzim tertentu. Hepatosit yang mengalami jejas, secara mikroskopis, akan mengalami perubahan pola morfologis, antara lain berupa nekrosis.

Hati adalah organ tubuh yang memegang peranan penting dalam menyaring benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Hal ini menjadikan hati sangat rentan terhadap jejas yang mungkin disebabkan oleh toksin, obat-obatan, mikroba, defek sirkulasi, atau menjadi tempat metastasis suatu proses keganasan dari tempat lain. Jejas mengakibatkan reaksi peradangan (inflamasi) dan kerusakan jaringan hati

yang menyebabkan gangguan fungsi atau bahkan kematian sel hati (Kumar *et al.*, 2005).

Jejas yang terjadi pada hati akan mengaktifkan mediator-mediator inflamasi seperti sitokin. Jejas kronik yang terjadi pada hati juga meningkatkan aktivitas sel stelat hati (*hepatic stellate cell*, HSCs), *transforming growth factor-beta 1* (TGF 1), *platelet derived growth factor* (PDGF), dan *tissue inhibitor of metalloproteinase 2* (TIMP-2) (Albanis *et al.*, 2003 ; Liu & Shen, 2003).

Penggunaan parasetamol secara terus-menerus dalam dosis tinggi (12-20 tablet parasetamol dengan kadar 500 mg per tablet sekaligus telan) dapat menyebabkan kerusakan hati karena terbentuknya ikatan antara makromolekul sel hati dengan metabolit intermediet parasetamol (Clark, 1973). Parasetamol dosis 400 mg/kg BB terbukti dapat merusak hati mencit (Potensi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai hepatoprotektor, (Rochmah Kurnijasanti, 2000). Parasetamol dimetabolisme terutama oleh enzim mikrosomal hati. Di hati, parasetamol mengalami biotransformasi dan sebagian besar diekskresikan setelah berkonjugasi dengan glukuronat (60%), asam sulfat (3%) dan sistein (3%). Konsumsi parasetamol dosis tinggi, menyebabkan parasetamol ikut mengalami Nhidroksilasi dan secara spontan mengalami dehidratisasi membentuk metabolit Nasetil-p-benzoquinone yang bersifat hepatotoksik (I Nyoman Suarsana & I Ketut Budiasa, 2005).

Adanya kerusakan sel-sel parenkim hati atau permeabilitas membran akan mengakibatkan aktifnya mediator inflamasi seperti sitokin. Salah satu contoh sitokin yang juga merupakan indikator demam adalah interleukin 1 (IL-1). Selain aktifnya mediator inflamasi, kerusakan sel hati mengakibatkan enzim GOT (glutamat oksaloasetat transaminase) dan GPT (glutamat piruvat transaminase), arginase, laktat dehidrogenase, dan GTT (gamma glutamil transaminase) bebas keluar sel, sehingga enzim-enzim tersebut masuk ke pembuluh darah melebihi keadaan normal dan kadarnya dalam darah akan meningkat.

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

didefinisikan sebagai molekul atau senyawa yang mempunyai satu atau lebih elektron bebas yang tidak berpasangan. Elektron dari radikal bebas yang tidak berpasangan ini sangat reaktif dan mudah menarik elektron dari molekul lainnya. Radikal bebas sangat mudah menyerang sel-sel sehat dalam tubuh karena radikal bebas tersebut sangat reaktif. Radikal bebas tidak hanya menyerang bakteri penyakit, tetapi juga tubuh sendiri bila radikal bebas dalam tubuh berlebihan (Hernani dan Mono Rahardjo, 2005).

Radikal bebas dapat dinetralisir oleh antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa penting dalam menjaga kesehatan tubuh, karena berfungsi sebagai penangkap radikal bebas yang banyak terbentuk dalam tubuh. Dengan kata lain, antioksidan menyelamatkan sel-sel tubuh dari kerusakan yang diakibatkan radikal bebas (Hernani dan Mono Rahardjo, 2005). Antioksidan menghambat oksidasi dengan cara bereaksi dengan radikal bebas reaktif, membentuk radikal bebas tak reaktif yang relatif stabil (Dinna Sofia, 2004).

Pada penelitian ini dipelajari *Cordyceps sinensis* yang diharapkan dapat bertindak sebagai hepatoprotektor pada mencit yang diinduksi parasetamol. *Cordyceps sinensis* memiliki kandungan utama cordycepin (3' deoxyadenosine) (Holiday *et al*, 2007). Adanya kandungan tersebut menghambat *transforming growth factor-beta 1* (TGF- 1) dan *platelet derived growth factor* (PDGF), menurunkan aktivasi *hepatic stelatte cell* (HSCs) (Liu & Shen, 2003). Disamping itu, *Cordyceps sinensis* dapat meningkatkan status energi tinggi di hati yang dihasilkan oleh produksi ATP yang tinggi. Sintesis ATP merupakan aktivitas adenine translokase dan/atau fungsi respirasi tingkat mitokondrial (Manabe *et al.*, 2000). Penelitian ini dilakukan secara eksperimental. Dosis *Cordyceps sinensis* yang digunakan pada penelitian ini adalah 917,92 mg/kg BB, hal ini didasari oleh penelitian Emily, 2008 yang berjudul Efek Cendawan Ulat Cina (*Cordyceps sinensis*) terhadap Kadar SGOT dan SGPT.

1.6 Hipotesis

Cordyceps sinensis dapat menurunkan kadar interleukin 1 (IL-1) dalam serum mencit yang diinduksi dengan parasetamol.

1.7 Metodologi

Penelitian ini bersifat prospektif laboratorik secara *in vivo* dengan Rancangan Acak Lengkap. Hewan percobaan yang dipakai adalah 24 ekor mencit jantan dewasa galur DDY (berumur 8 minggu) dengan berat rata-rata 25-30 gram. Dua puluh empat ekor mencit ini dibagi menjadi 4 (empat) kelompok, yaitu (1) Kelompok yang hanya diberi CMC 1% (0,4 ml) yang digunakan sebagai kontrol, (2) Kelompok yang diberi CMC 1% (0,4 ml) dan parasetamol (400 mg/kg BB), (3) Kelompok yang diberi CMC 1% (0,4 ml) dan *Cordyceps sinensis* (917,92 mg/kg BB), (4) Kelompok yang diberi parasetamol (400 mg/kg BB) dan *Cordyceps sinensis* (917,92 mg/kg BB)

Penelitian ini menilai efek *Cordyceps sinensis* dalam menurunkan kadar interleukin 1 (IL-1). Tolak ukur adalah kadar IL-1 dalam serum mencit sebelum dan sesudah perlakuan. Data hasil penelitian kemudian dianalisis dengan uji ANAVA, dilanjutkan uji lanjut Tukey-*HSD* dengan $\alpha=0,05$. Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai p.

1.8 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada Juni 2008 sampai Januari 2009 bertempat di Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran (PPIK) Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha.