

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini di Indonesia masalah penyakit hepar masih menjadi masalah kesehatan (Dinas Kesehatan Jawa Barat, 1999). Kerusakan sel hepar dan fungsi hepar disebabkan oleh banyak faktor antara lain virus, parasit, bakteri, protozoa, atau toksisitas dari obat-obatan atau bahan kimia. Salah satu bahan kimia yang merusak hepar adalah karbon tetraklorida (CCl_4) (Hadi, 1995). CCl_4 dahulu digunakan sebagai penghilang noda dan pembersih karpet, namun setelah sifat toksisitasnya terhadap hepar dan ginjal diketahui, maka zat kimia ini sudah tidak dipergunakan lagi (Hadi, 1995).

Hepatotoksitas CCl_4 dimediasi oleh metabolit reaktifnya, yaitu triklorometil CCl_3^- atau triklorometilperoksi Cl_3COO^- . CCl_3^- dan Cl_3COO^- bersifat radikal bebas (prooksidan), yang melalui serangkaian reaksi biokimiawi dengan lipid dan protein dapat menimbulkan destruksi struktur dan gangguan fungsi membran sel, bahkan kematian sel. Kelainan histologis hepar akibat toksisitas CCl_4 ini terutama berupa *steatosis* (degenerasi lemak) dan nekrosis *sentrilobular* (Klaasen, 2001).

Radikal bebas (prooksidan) dapat diinaktivasi oleh zat antioksidan. Antioksidan dapat diproduksi oleh tubuh secara fisiologis (endogen) maupun diperoleh melalui diet (eksogen) (Papas, 1999). Kebanyakan sumber alami antioksidan eksogen berasal dari tumbuh-tumbuhan.

Usaha untuk menemukan obat-obatan yang baik untuk pengobatan hepar yang telah rusak telah banyak dilakukan, tapi keberhasilan obat-obat tersebut masih belum optimal dan teruji secara ilmiah. Di China, terdapat tanaman yang berpotensi sebagai hepatoprotektor yaitu *Cordyceps sinensis*. *Cordyceps sinensis* ini hidup di daerah rawa-rawa di daerah Qinghai, dataran tinggi Tibet di China. Cendawan ini mempunyai dua bentuk, yaitu menyerupai ulat pada musim dingin dan menyerupai rumput pada musim panas. Efek *Cordyceps sinensis* yang telah diketahui selama ini

adalah untuk rheumatoid arthritis, bronkitis kronik dan asma, untuk gagal ginjal akut, gagal ginjal kronis, dan batu ginjal. Efeknya terhadap hepar dapat menyembuhkan dan melindungi hepar dari hepatitis, fibrosis, dan sirosis (Holiday dan Cleaver, 2004). *Cordyceps sinensis* berfungsi juga sebagai antibiotika dan antikanker (*National Cancer Institute*, 2008). Proses inflamasi atau peradangan pada hepar pada manusia akan diikuti dengan pembentukan fibrosis hepar.

Inflamasi disebabkan oleh mediator-mediator kimia dalam tubuh kita, seperti sitokin. Hepatosit juga dapat meningkatkan respon sitokin terhadap kerusakan hepar, termasuk juga kerusakan oleh infeksi virus (Gonzalez, Amaro *et al*, 1994; Oyanagi *et al*, 1999; Kasprzak *et al*, 2002). Kerja dari hepatosit mempengaruhi sitokin masih tidak diketahui sampai sekarang. Penelitian ekspresi sitokin terhadap orang dengan fibrosis hepar pada infeksi virus hepatitis C menunjukkan bahwa ada peningkatan ekspresi Th1 sitokin IL-2 dan IFN- γ . (Napoli *et al*, 1996; Bartoletti *et al*, 1997; McGuinness *et al*, 2000). Dengan adanya jejas, sel dendritik akan teraktivasi dan merangsang sel Th1 untuk mensekresikan IL-2, IFN γ , dan TNF- α (Leija *et al*, 2007). Pelepasan sitokin-sitokin ini merupakan respon tubuh untuk menyembuhkan inflamasi. Apabila inflamasi atau jejas tersebut tidak hilang, sitokin ini akan terus menerus disekresikan. Efek peningkatan sitokin inilah yang dapat menyebabkan nekrosis sel. IL-2 sendiri akan merangsang sitokin-sitokin lain untuk diproduksi, seperti IL-4, IL-6, IFN- γ dan sitokin lainnya (Abbas, 2007).

Pada penelitian sebelumnya, diketahui bahwa *Cordyceps sinensis* dapat mensupresi dan meningkatkan respon imun (Siu *et al*, 2004). Cordycepin yang terkandung di *Cordyceps sinensis* dapat meningkatkan status energi di hepar dan dihasilkan ATP yang tinggi (Manabe *et al*, 2000). Polisakarida yang terkandung dalam *Cordyceps sinensis* bersifat antiinflamasi dan antioksidan (Ng dan Wang, 2005). Dan dari hasil penelitian sebelumnya ternyata pemberian *Cordyceps sinensis* dosis 917 mg/KgBB mencit selama 4 hari dapat memperbaiki fungsi hepar dengan menurunkan SGOT dan SGPT (Emily, 2008).

Dengan dasar penelitian diatas, dengan diberikannya *Cordyceps sinensis*, diharapkan dapat menekan proses inflamasi dengan menurunkan titer IL-2 sehingga dapat menekan proses peradangan tersebut. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat efektivitas dari *Cordyceps sinensis* dalam menurunkan kadar IL-2.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasar atas latar belakang di atas, dapat dirumuskan identifikasi masalah: apakah efek *Cordyceps sinensis* dapat menurunkan kadar IL-2 pada mencit yang diberi CCl₄.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek dari *Cordyceps sinensis* terhadap kadar IL-2 pada mencit yang diberi CCl₄.

Tujuan penelitian ini adalah untuk memperoleh obat yang berefek antiinflamasi dengan cara menurunkan proses inflamasi akibat jejas yang ditimbulkan oleh CCl₄.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat secara akademis untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dalam dunia kedokteran, khususnya dalam *herbal medicine* yaitu *Cordyceps sinensis* sebagai obat antifibrotik.

Manfaat secara praktis yaitu memperkenalkan tanaman *herbal medicine* tradisional dari China (*Cordyceps sinensis*) yang berpotensi sebagai hepatoprotektor.

1.5 Kerangka Pemikiran

Hepar adalah organ tubuh yang berfungsi untuk menawar racun. Hal ini menyebabkan hepar sangat rentan terhadap jejas yang mungkin disebabkan oleh obat-obatan, toksin, mikroba, atau adanya defek pada sirkulasi. Jejas tersebut akan menyebabkan reaksi inflamasi.

Jejas pada hepar yang diinduksi CCl_4 akan menyebabkan kerusakan sel hepar dan kemudian akan terbentuk jaringan ikat pada hepar (fibrosis hepar). Reaksi tubuh kita terhadap jejas ini adalah meningkatnya mediator kimia dalam tubuh kita terutama IL-2 yang berperan dalam reaksi inflamasi. Dengan dilepaskannya IL-2 dalam suatu proses inflamasi, IL-2 ini akan merangsang terbentuknya sitokin-sitokin lain yang proinflamasi, sehingga akan didapatkan $\text{TNF-}\alpha$, IL-4, IL-6 dan sebagainya sebagai respon terhadap IL-2.

Pada penelitian tentang penggunaan *Cordyceps sinensis* sebagai antioksidan pada penyakit hepar, dilaporkan bahwa *Cordyceps sinensis* dapat menekan aktivitas peroksidasi lipid, meningkatkan kadar antioksidan endogen yaitu glutation dan superoksida dismutase (SOD), serta meningkatkan rasio adenosin-trifosfat (ATP) terhadap fosfat anorganik yang mengindikasikan keadaan energi yang tinggi untuk mengoptimalkan kemampuan perbaikan sel hepar yang rusak (Holliday *et al.*, 2007; Liu & Shen, 2003). Hasil penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa pemberian *Cordyceps sinensis* dosis 917 mg/KgBB mencit selama 4 hari dengan BB rata-rata 25 gram dapat memperbaiki fungsi hepar dengan menurunkan kadar SGOT dan SGPT (Emily, 2007).

Dengan diberikannya *Cordyceps sinensis* ini, diharapkan dapat memperbaiki kerusakan hepar yang secara bermakna menurunkan kadar IL-2. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi dari *Cordyceps sinensis* dalam menurunkan kadar IL-2.

1.6 Hipotesis

Cordyceps sinensis menurunkan kadar IL-2 pada hepar mencit yang diberi jejas CCl_4

1.7 Metodologi

Metode penelitian yang digunakan adalah prospektif eksperimental laboratorium sungguhan bersifat komparatif dengan desain Rancangan Acak Lengkap

(RAL). Kadar IL-2 diperiksa dengan metode ELISA dan dibaca hasilnya dengan ELISA *reader* untuk mengetahui kadarnya secara kuantitatif. Analisis statistik data adalah menggunakan uji *One-way* ANOVA dengan tingkat kepercayaan 95% dimana suatu perbedaan dikatakan bermakna bila nilai $p \leq 0,05$ dan bila bermakna dilanjutkan dengan uji Tukey HSD.

1.8 Lokasi dan Waktu penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Juni 2008-Januari 2009, bertempat di Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran (PPIK), Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha.