

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Hepar merupakan organ pencernaan terbesar dalam tubuh manusia. Di dalam hepar terjadi proses-proses penting bagi kehidupan kita, yaitu proses penyimpanan energi, pembentukan protein dan asam empedu, pengaturan metabolisme kolesterol, dan penetralan racun/obat yang masuk dalam tubuh kita. Sehingga dapat kita bayangkan akibat yang akan timbul apabila terjadi kerusakan pada hepar.

Hepatotoksisitas merupakan suatu istilah yang digunakan untuk menggambarkan adanya kerusakan hepar akibat penggunaan suatu zat atau obat tertentu. Salah satu penyebabnya ialah penggunaan obat dengan dosis lazim namun dalam jangka waktu yang lama, misalnya berbulan-bulan hingga bertahun-tahun, atau dapat juga dikarenakan penggunaan dosis obat yang berlebih sehingga menimbulkan kerusakan pada sel hepar.

Salah satu senyawa yang dapat menyebabkan gangguan fungsi hepar berupa nekrosis, fibrosis, dan sirosis ialah karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) (Juan Zhang *et al.*, 2004). Karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) adalah toksin pertama yang berhasil dibuktikan bahwa jejas yang ditimbulkannya dimediasi oleh mekanisme radikal bebas. CCl<sub>4</sub> merupakan cairan tak berwarna, tidak larut dalam air, dan digunakan dalam industri sebagai pelarut organik. CCl<sub>4</sub> dapat melalui membran sel dan CCl<sub>4</sub> yang tertelan akan didistribusikan ke semua organ, tapi efek toksisnya terutama terlihat pada hepar. Pemberian CCl<sub>4</sub> dengan dosis toksik pada hewan dapat menyebabkan akumulasi lemak pada hepar sebagai akibat blokade sintesis lipoprotein yang berfungsi sebagai pembawa lemak dari hepar. Pada hepatosit, struktur retikulum endoplasmik mengalami distorsi, sintesis protein melambat, serta aktivitas enzim dalam retikulum endoplasmik seperti *glucose-6-phosphatase* dan *cytochromes P<sub>450</sub>* menurun segera, demikian pula *Ca<sup>2+</sup>-ATPase*, sehingga konsentrasi Ca<sup>2+</sup>

intraselular meningkat. Membran nucleus diserang lebih lambat dan akhirnya terjadi nekrosis hepatosit pada area centralis.

Hepatotoksisitas  $\text{CCl}_4$  disebabkan oleh metabolit reaktifnya, yaitu triklorometil ( $\text{CCl}_3^\cdot$ ) atau triklorometilperoksi ( $\text{Cl}_3\text{COO}^\cdot$ ).  $\text{CCl}_3^\cdot$  dan  $\text{Cl}_3\text{COO}^\cdot$  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.

Hepatotoksisitas yang diakibatkan oleh  $\text{CCl}_4$  terbukti dengan adanya peningkatan kolagen intrahepatik yang didahului dengan peningkatan beberapa kadar sitokin, salah satunya Interleukin 6 (IL-6). Peningkatan kadar IL-6 tersebut diakibatkan karena adanya infiltrasi dari sel-sel inflamasi (Natsume *et al.*, 1999).

Hal tersebut di atas menyebabkan dilakukannya berbagai penelitian untuk mencari obat-obat alternatif yang dapat digunakan sebagai hepatoprotektor. Hepatoprotektor yaitu senyawa atau zat berkhasiat yang dapat melindungi sel-sel hepar terhadap pengaruh zat toksik yang dapat merusak sel hepar. Mekanisme obat hepatoprotektif antara lain dengan cara detoksifikasi senyawa racun baik yang masuk dari luar (eksogen) maupun yang terbentuk dalam tubuh (endogen) pada proses metabolisme, meningkatkan regenerasi hepar yang rusak, antiradang, dan sebagai imunostimulator (Setiawan Dalimartha, 2000). Dan salah satu jenis herba yang memiliki potensi sebagai hepatoprotektor yaitu *Cordyceps sinensis*, sering disebut sebagai Cendawan ulat Cina.

*Cordyceps sinensis* ini merupakan sejenis herba yang didapatkan di kawasan pegunungan China, Tibet, dan Nepal. Cendawan ini pada musim dingin menyerupai cacing dan pada musim panas tumbuh liar menyerupai rumput. Beberapa khasiat dari cendawan ini yang telah diketahui antara lain meningkatkan imunitas, menambah tenaga, meningkatkan kualitas tidur, menghilangkan rasa letih, meningkatkan fungsi seksual, mengobati berbagai penyakit pernapasan, dan meningkatkan daya tahan tubuh terhadap berbagai radiasi yang berbahaya (Zhu *et al.*, 1998). *Cordyceps sinensis* juga merupakan “antibiotik alami”, yang dapat menghambat dan membasmi berbagai penyebab penyakit termasuk melindungi hepar dari kerusakan akibat hepatitis, fibrosis, dan sirosis yang diduga melalui

degradasi kolagen intrahepatik (Li *et al.*, 2006), yang dapat dideteksi dengan penurunan kadar Interleukin 6 (IL-6) serum.

## **1.2 Identifikasi masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, timbul permasalahan apakah *Cordyceps sinensis* dapat menurunkan kadar Interleukin 6 (IL-6) dalam serum sebagai salah satu indikator kerusakan hepar pada mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>).

## **1.3 Maksud dan Tujuan**

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek dari *Cordyceps sinensis* terhadap penurunan kadar Interleukin 6 (IL-6) pada mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memperoleh obat yang dapat menurunkan kadar Interleukin 6 (IL-6) secara optimal.

## **1.4 Manfaat penelitian**

Manfaat penelitian ini yaitu untuk mengembangkan ilmu kedokteran, khususnya yang berhubungan dengan *Cordyceps sinensis* yang berpotensi menurunkan kadar Interleukin 6 (IL-6).

## **1.5 Kerangka pemikiran**

Hepar merupakan salah satu organ tubuh yang memiliki peran penting, khususnya dalam detoksifikasi. Tubuh manusia begitu sering berhubungan langsung dengan zat-zat yang berasal dari lingkungan luar, membuat hepar begitu rentan terhadap jejas akibat toksin, mikroba, maupun obat-obatan. Sebagai

akibatnya muncul reaksi dari hepar berupa suatu peradangan, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel.

Rangsangan yang diterima hepar tersebut menyebabkan peningkatan aktivitas *Hepatic Stellate Cell* (HSC) yang disertai peningkatan *Transforming Growth Factor-beta 1* (TGF- 1), *Platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* (TIMP 2). HSC yang terlalu aktif dapat menghambat aktivitas dari kolagenesis interstitial dan menurunkan kolagen fibrilar sehingga memperlancar akumulasi matriks fibrilar dalam *Extra Cellular Matrix* (ECM) (Albanis *et al.*, 2003; Liu & Shen, 2003).

*Cordyceps sinensis* memiliki kandungan utama *cordycepin* yang berpotensi dalam menghambat *Transforming Growth Factor-beta 1* (TGF- 1), *Platelet-derived growth factor* (PDGF), serta menurunkan aktivasi HSC (Liu & Shen, 2003)

Kerusakan yang timbul karena toksisitas  $\text{CCl}_4$  dimediasi oleh zat reaktifnya, yaitu triklorometil ( $\text{CCl}_3^\cdot$ ) dihasilkan dari pembelahan homolitik  $\text{CCl}_4$  melalui reaksi antara  $\text{CCl}_3^\cdot$  dengan  $\text{O}_2$ . Biotransformasi ini dikatalisis oleh enzim sitokrom  $\text{P}_{450}$ . Kedua metabolit reaktif tersebut, triklorometil ( $\text{CCl}_3^\cdot$ ) dan triklorometilperoksi ( $\text{Cl}_3\text{COO}^\cdot$ ), bersifat radikal bebas. Ketika berinteraksi dengan lipid dan protein pada sel hepar, radikal bebas ini menimbulkan peroksidasi asam polienoat pada organel retikulum endoplasma, kemudian menghasilkan radikal bebas sekunder dari reaksi radikal bebas-lipid sebelumnya; yakni suatu proses yang disebut reaksi berantai. Peroksidasi lipid ini memicu kerusakan struktur dan gangguan fungsi membran sel, dan apabila jumlah  $\text{CCl}_4$  yang terpapar cukup banyak, terjadi peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler yang berdampak pada kematian sel (Tirkey *et al.*, 2005). Kerusakan berantai oleh radikal bebas ini akan menimbulkan efek merugikan yaitu peningkatan stres peroksidatif yang mengakibatkan kerusakan sel. Kerusakan ini dapat dinetralkan oleh antioksidan (Hernani dan Mono Rahardho, 2005). Mekanisme aksi antioksidan yang terjadi adalah penghambatan inisiasi serta propagasi rantai dan atau peningkatan terminasi rantai. Antioksidan dapat diproduksi oleh tubuh secara fisiologis (endogen) maupun diperoleh melalui diet (eksogen) (Mohamad Sopiudin Dahlan dan

Arjatmo Tjokronegoro, 2002). Kebanyakan sumber alami antioksidan eksogen berasal dari tumbuh-tumbuhan (fitofarmaka).

Pemaparan  $\text{CCl}_4$  menyebabkan peningkatan kadar IL-6 yang apabila diberi *Cordyceps sinensis* sebagai hepatoprotektor maka kadar IL-6 tersebut akan turun dan keadaan hepar menjadi lebih baik yaitu melalui proses degradasi kolagen intrahepatik (Li *et al.*, 2006).

*Cordyceps sinensis* dilaporkan dapat menekan aktivitas peroksidasi lipid, meningkatkan kadar antioksidan endogen glutation dan superoksida dismutase (SOD), serta meningkatkan rasio adenosin-trifosfat (ATP) terhadap fosfat inorganik yang mengindikasikan keadaan energi yang tinggi untuk optimalisasi kemampuan perbaikan sel hepar yang rusak (Holiday *et al.*, 2007; Liu & Shen, 2003).

Dari penjelasan di atas dapat kita ambil beberapa hal penting, yaitu:

- Karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) dapat melepaskan radikal bebas  $\text{CCl}_3^\cdot$  atau  $\text{Cl}_3\text{COO}^\cdot$  yang dapat menimbulkan kerusakan pada hepar
- Radikal bebas tersebut ( $\text{CCl}_3^\cdot$  atau  $\text{Cl}_3\text{COO}^\cdot$ ) dapat diinaktivasi oleh zat antioksidan
- *Cordyceps sinensis* berfungsi sebagai antioksidan dengan *Cordycepin* sebagai zat aktifnya

Oleh karena itu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh *Cordyceps sinensis* terhadap penurunan kadar IL-6 serum pada mencit jantan yang diinduksi  $\text{CCl}_4$ .

## 1.6 Hipotesis

*Cordyceps sinensis* menurunkan kadar Interleukin 6 (IL-6) serum pada hepar mencit yang diinduksi karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ).

## 1.7 Metodologi

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental dengan menggunakan mencit dengan galur *Swiss Webster* berusia 8 minggu dengan berat badan rata-rata 20-25 gram, yang diberi perlakuan karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) secara subkutan dan *Cordyceps sinensis* secara oral. Data penelitian diperoleh melalui penilaian kadar Interleukin 6 (IL-6) dalam serum, yang dibandingkan antar kelompok. Hasil pengamatan dianalisis secara kuantitatif. Pengujian dilakukan secara statistik menggunakan uji *ANOVA One-Way* dan *Tukey-HSD*.

## 1.8 Lokasi dan Waktu penelitian

Lokasi penelitian : Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran (PPIK), Fakultas  
Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

Waktu penelitian : Juni – Desember 2008