

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Masalah hepatotoksisitas di Indonesia cukup tinggi, walaupun angka kematiannya rendah. Salah satu obat yang dapat menimbulkan hepatotoksisitas adalah pemakaian dalam jangka waktu lama atau overdosis dari parasetamol (Rochmah Kurnisajanti, 2000). Kerusakan yang ditimbulkan dapat berupa nekrosis dari sel hati dan tubulus ginjal (Rochmah Kurnisajanti, 2000).

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

Upaya menemukan obat-obatan baru yang lebih spesifik untuk mengobati kerusakan hati telah banyak dilakukan, namun tingkat keberhasilannya belum optimal. Pengalaman leluhur berbagai bangsa di dunia, khususnya di Cina menunjukkan bahwa banyak sekali jenis tanaman yang mempunyai potensi sebagai hepatoprotektor, antara lain adalah *Cordyceps sinensis*. *Cordyceps sinensis* berasal dari tanah berawa-rawa di daerah Qinghai, dataran tinggi Tibet di Cina. Pada musim dingin, cendawan ini 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 untuk terapi *acute renal failure* (ARF), *chronic renal failure* (CRF), dan batu ginjal. Selain itu *Cordyceps sinensis* berfungsi sebagai antibiotik dan antikanker (National Cancer Institute, 2008).

Cordyceps sinensis juga telah diketahui dapat menurunkan kadar SGPT dan SGOT pada mencit yang diinduksi dengan parasetamol (Emily, 2008). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat efektivitas *Cordyceps sinensis*

dalam memperbaiki kerusakan hati dengan cara melihat penurunan kadar interleukin 6 pada serum mencit.

1.2 Identifikasi masalah

Apakah *Cordyceps sinensis* menurunkan kadar interleukin 6 dalam serum mencit yang diinduksi parasetamol.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud dari penelitian ini adalah untuk memperoleh obat yang berpotensi sebagai hepatoprotektor dengan menurunkan kadar Interleukin 6 (IL-6).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah *Cordyceps sinensis* menurunkan kadar Interleukin 6 (IL-6) pada mencit yang diinduksi parasetamol.

1.4 Manfaat penelitian

Manfaat secara akademis yaitu untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dalam dunia kedokteran, khususnya farmakologi tumbuhan obat yaitu *Cordyceps sinensis* yang dapat memperbaiki kerusakan hati.

Manfaat secara praktis yaitu untuk menginformasikan bahwa *Cordyceps sinensis* dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk kerusakan hati

1.5 Kerangka penelitian

Hati adalah organ tubuh yang memegang peranan penting dalam detoksifikasi. Hal ini menyebabkan organ hati menjadi amat rentan terhadap jejas yang dapat 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 sel stelat hati (*hepatic stellate cell*, HSCs) yang dicetuskan oleh aktivasi disertai dengan peningkatan *transforming growth factor-beta 1* (TGF- β 1), *Platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *tissue inhibitor metalloproteinase* (TIMP 2). Sel stelat hati yang terlalu aktif dapat menghambat aktivitas dan kolagenesis interstisial dan menurunkan kolagen fibrilar dalam *Extra Cellular Matrix* (ECM) (Albanis *et al.*, 2003; Liu & Shen, 2003).

Penelitian tentang fibrosis hati yang diinduksi pada mencit telah menunjukkan bahwa adanya mediator genetik tertentu yang menengahi pembentukan fibrosis (Friedman, 2003). Mediator inflamasi tersebut menentukan respon fibrogenik dari jejas yang mengenai hati (Safadi *et al.*, 2004). Mediator tersebut adalah IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-13, IFN- γ , SOCS-1, dan osteopontin. IL-6 adalah sitokin yang dikeluarkan saat hati mengalami kerusakan. Sitokin ini meningkatkan regenerasi sel hati dan melindungi hati dari berbagai zat yang berbahaya bagi hati seperti alkohol, intoksikasi CCl₄ dan parasetamol (Mizuhara *et al.*, 1994). IL-6 mencegah apoptosis dan memperlihatkan efek positif terhadap iskemi dan reperfusi (Kovalovich *et al.*, 2001).

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 diekskresikan setelah berkonjugasi dengan glukoronat (60%), asam sulfat (3%) dan Sistein (3%). Jika parasetamol dikonsumsi dalam dosis yang tinggi, maka parasetamol ikut mengalami N-hidroksilasi dan secara spontan membentuk metabolit N-asetil-p-benzoquinone yang bersifat hepatotoksik (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).

Cordyceps sinensis memiliki kandungan utama cordycepin (3' deoxyadenosine) (Holiday *et al.*, 2007). Adanya kandungan tersebut menghambat *Transforming Growth Factor-beta 1* (TGF- β 1) dan *Platelet Growth Factor* (PDGF) dan 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, Manabe *et al.*, 2000). Penelitian pada sistem pernapasan menunjukkan bahwa efek dari ekstrak methanolic *Cordyceps sinensis* dapat menurunkan kadar interleukin 1 beta, interleukin 6, interleukin 8, interleukin 10, dan TNF- α . (Kuo *et al.*, 2001). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk menilai efektifitas *Cordyceps sinensis* terhadap hepar.

1.6 Hipotesis

Cordyceps sinensis menurunkan kadar interleukin 6 pada hati mencit yang diinduksi parasetamol

1.7 Metodologi

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental laboratorik secara *in vivo* dengan desain Rancangan Acak Lengkap. Hasil yang menjadi tolak ukur penelitian adalah kadar IL – 6 pada serum mencit. Kadar IL-6 diukur dengan metode ELISA.

1.8 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian di Laboratorium Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha. Bandung Waktu penelitian dari Juli 2008 sampai Desember 2008.