

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Di Indonesia, cukup banyak laporan tentang kasus hepatotoksisitas; walaupun jumlah kematian akibat hepatotoksisitas tidaklah begitu tinggi. Salah satu penyebab hepatotoksisitas adalah pemakaian dalam jangka waktu yang lama atau overdosis dari suatu obat seperti parasetamol (Rochmah Kurnisajanti, 2000). Pemakaian parasetamol dengan dosis yang tinggi atau penggunaan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan gangguan fungsi hati berupa nekrosis hati, dapat juga terjadi nekrosis pada tubulus ginjal (Katzung, 2001).

Dalam hati, parasetamol mengalami biotransformasi menghasilkan metabolit N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) yang sangat reaktif dan toksik (Miners *et al.*, 1992), melalui reaksi katalisis sitokrom P450 (Van de straat *et al.*, 1987). Selain itu kerusakan sel hati akibat pemakaian parasetamol disebabkan pembentukan radikal bebas melalui reaksi peroksidasi lipid yang akan menghasilkan peroksida lipid (Manson, 1992). Pada keadaan normal, metabolit dari parasetamol yang bersifat toksik tersebut dapat didetoksifikasi oleh hati melalui proses konjugasi dengan glutation hati, namun bila parasetamol diberikan dengan dosis tinggi atau dalam jangka waktu yang lama, maka dapat terjadi pengosongan dari glutation hati, sehingga timbul kerusakan sel hati akibat NAPQI yang toksik (Thomas, 1993).

Respon imun terhadap jejas atau antigen dapat dibedakan berdasarkan pola sitokin yang diproduksi oleh subset sel-sel T $CD4^+$ yang memediasi imunitas secara selular atau pun humoral. Sel-sel Th1 akan memproduksi IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , dan TNF- α . Sel-sel Th1 juga akan memacu reaksi hipersensitivitas tipe lambat; sebaliknya sel-sel Th2 akan memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, dan IL-13 yang akan memacu respon alergi (Paris, 1972; Mosmann & Coffman, 1989; Stevceva *et al.*, 2001). Mekanisme pertahanan tubuh terhadap antigen yang masuk ke dalam tubuh sangat tergantung pada jenis antigen yang masuk dan respon imun

yang dihasilkan. Beberapa senyawa metabolit sekunder dari berbagai organisme memiliki aktivitas sebagai imunomodulator (imunostimulan atau imunosupresi) dan juga sebagai antiinflamasi dengan meregulasi produksi sitokin (Johan, 2006).

Oleh karena itu, sekarang banyak dilakukan penelitian untuk menemukan obat-obatan yang dapat mengobati hati yang telah rusak, tapi tingkat keberhasilan obat-obatan tersebut belum memuaskan dan belum teruji secara ilmiah. Di China, telah ditemukan tanaman yang berpotensi sebagai hepatoprotektor yaitu *Cordyceps sinensis*. Tanaman ini hidup di daerah rawa-rawa di daerah Qinghai, dataran tinggi Tibet. Tanaman ini menyerupai ulat pada musim panas dan menyerupai rumput pada musim dingin sehingga disebut juga cendawan ulat cina. *Cordyceps sinensis* sering digunakan untuk terapi bronkitis kronik dan asma, untuk *acute renal failure* (ARF), *chronic renal failure* (CRF), dan batu ginjal, juga digunakan dalam upaya menyembuhkan dan melindungi hepar dari hepatitis, fibrosis, dan sirosis (Manson, 1992).

1.2 Identifikasi masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, timbul pemikiran apakah pemberian *Cordyceps sinensis* dapat menurunkan kadar IL-2 dalam serum mencit yang diinduksi dengan parasetamol.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui efek *Cordyceps sinensis* terhadap kadar IL-2 dalam serum mencit yang diinduksi dengan parasetamol.

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat peranan *Cordyceps sinensis* sebagai hepatoprotektor melalui penurunan kadar IL-2

1.4 Manfaat Penelitian

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

Manfaat secara praktis yaitu mencari dasar ilmiah untuk aplikasi *Cordyceps sinensis* sebagai obat hepatoprotektor.

1.5 Kerangka Pemikiran

Hati 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 hati begitu rentan terhadap jejas akibat toksin, mikroba, maupun obat-obatan. Sebagai akibatnya muncul reaksi dari hati berupa suatu peradangan, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel.

Rangsangan yang diterima hati tersebut menyebabkan peningkatan aktivitas *Hepatic Stellate Cell* (HSC) yang disertai peningkatan *Transforming Growth Factor-beta 1* (TGF- β 1), *Platelet-derived growth factor* (PDGF), *Interleukin-2* (IL-2), dan *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2* (TIMP-2). *Hepatic Stellate Cell* 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- β 1), *Platelet-derived growth factor* (PDGF), *Interleukin-2* (IL-2), serta menurunkan aktivasi *Hepatic Stellate Cell* (Liu & Shen, 2003)

Kerusakan yang timbul karena toksisitas parasetamol dimediasi oleh zat reaktifnya, yaitu N-acetylbenzoimiquinone (NAPQI) yang bersifat radikal bebas. Proses metabolisme ini mengoksidasi sitokrom P450, sehingga terjadinya jejas pada hati (Albanis *et al.*, 2003).

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 parasetamol yang terpapar cukup banyak, terjadi pengosongan glutathion hepar sehingga alur glukoronidasi dan sulfas mengalami kejenuhan yang berdampak pada kematian sel (Klaassen, 2001). Kerusakan berantai oleh radikal bebas ini akan menimbulkan efek merugikan yaitu peningkatan stres peroksidatif yang

mengakibatkan kerusakan sel. Kerusakan ini dapat dinetralkan oleh antioksidan (Cotran & Pober, 2007). 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) (Papas, 1999). Kebanyakan sumber alami antioksidan eksogen berasal dari tumbuh-tumbuhan (fitofarmaka).

Cordyceps sinensis dilaporkan dapat menekan aktivitas peroksidasi lipid, meningkatkan kadar antioksidan endogen glutathione 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 (Liu & Shen, 2003; Holliday *et al*, 2007).

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

- Parasetamol dapat melepaskan radikal bebas N-acetylbenzoimiquinone (NAPQI) yang dapat menimbulkan kerusakan pada hati
- Radikal bebas tersebut (NAPQI) 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-2 serum pada mencit jantan yang diinduksi parasetamol

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental. Dosis *Cordyceps sinensis* yang digunakan pada penelitian ini adalah 917,92 mg/kg BB, hal ini didasari oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian *Cordyceps sinensis* dengan dosis 917,92 mg/kg BB dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada mencit yang diinduksi parasetamol (Emily, 2008).

1.6 Hipotesis

Cordyceps sinensis menurunkan kadar IL-2 pada mencit yang diinduksi dengan parasetamol.

1.7 Metode Penelitian

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental komparatif laboratorium sungguhan secara *in vivo* dengan Rancangan Acak Lengkap dengan hewan coba 24 ekor mencit jantan galur DDY, umur 8 minggu dengan berat 20-25 g, diadaptasikan selama 1 minggu di laboratorium. Mencit dibagi 4 kelompok perlakuan dengan jumlah masing-masing 6 mencit (n=6).

1. Perlakuan I (Kontrol Negatif): diberikan 0,4ml CMC 1%
2. Perlakuan II : diberikan CMC 1% (0,4 ml) dan parasetamol (400 mg/kg BB)
3. Perlakuan III : diberikan CMC 1% (0,4 ml) dan *Cordyceps sinensis* (917,92 mg/kg BB)
4. Perlakuan IV : diberikan parasetamol (400 mg/kg BB) dan *Cordyceps sinensis* (917,92 mg/kg BB).

Kadar IL-2 serum mencit diukur dengan menggunakan metode ELISA.

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji ANOVA, dan bila hasilnya bermakna, dilanjutkan uji lanjut Tukey HSD dengan $\alpha=0,05$. Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p \leq 0,05$.

1.8 Lokasi dan Waktu penelitian

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

Waktu penelitian : Juni 2008 – Januari 2009