

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Dewasa ini, angka kejadian fibrosis hepar kronis di dunia cukup tinggi. Fibrosis hepar merupakan kerusakan jaringan hepar yang masih dalam stadium intermediet dan bersifat reversibel, namun bila pengobatan tidak adekuat, fibrosis hepar dapat menjadi kronis dan berkembang menjadi sirosis yang ireversibel (Liu & Shen, 2003).

Banyak zat-zat kimia yang digunakan secara luas oleh masyarakat merupakan zat kimia yang beracun bagi hepar, disebut sebagai zat hepatotoksik, antara lain parasetamol yang sering digunakan sebagai obat penurun panas, alkohol yang banyak dikonsumsi oleh sebagian masyarakat di dunia, ether dan kloroform yang digunakan sebagai obat anestesi.

Dalam jaringan hepar, parasetamol akan mengalami biotransformasi menjadi metabolit *N*-acetyl-*p*-benzoquinon imine (NAPQI) melalui reaksi katalisa sitokrom *p*-450. Metabolit ini bersifat reaktif dan toksik yang salah satu manifestasinya merupakan fibrosis hepar. Selain itu, kerusakan hepar akibat pemberian parasetamol dapat juga disebabkan oleh pembentukan radikal bebas melalui reaksi peroksidasi lipid yang menghasilkan peroksida lipid. Dua belas hingga dua puluh tablet parasetamol 500 mg sekali minum dapat menimbulkan toksisitas yang fatal. Tetapi variasi individu juga berperan dalam manifestasi toksisitasnya (Rochmah Kurnijsanti, 2000).

*Transforming growth factor beta 1* (TGF- $\beta$ 1) adalah suatu polipeptida dari famili *growth factor* beta yang stabil dan multifungsi. TGF- $\beta$ 1 yang pertama kali ditemukan pada trombosit manusia memiliki beberapa fungsi, yaitu fungsi pertumbuhan sel, proliferasi sel, differensiasi sel, pembentukan jaringan ikat, apoptosis dan fungsi penyembuhan luka. Bila terjadi jejas dalam jaringan hepar, maka

akan terdapat peningkatan TGF- $\beta$ 1 yang akan merangsang pembentukan jaringan ikat sehingga terjadi fibrosis hepar.

Pengamatan klinis dan data eksperimen menunjukkan bahwa fibrosis hepar masih dapat diobati antara lain dengan obat-obatan herbal dari Cina, misalnya *Cordyceps sinensis* yang dapat menyembuhkan dan melindungi kerusakan hepar akibat hepatitis, fibrosis, dan sirosis. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa *Cordyceps sinensis* dengan dosis 917,92 mg/kg BB dapat menurunkan kadar SGOT & SGPT pada mencit yang diinduksi parasetamol (Emily, 2008). Penelitian Liu dan Shen (2003) menunjukkan penurunan kadar TGF- $\beta$ 1 dalam serum tikus yang terlebih dahulu dirusak heparnya dengan CCl<sub>4</sub>. Selain itu, *Cordyceps sinensis* juga mempunyai efek terhadap organ paru-paru, ginjal (Liu & Shen, 2003; Emily, 2006).

Penelitian ini dilakukan untuk melihat efektivitas *Cordyceps sinensis* sebagai hepatoprotektor dengan menurunkan kadar TGF- $\beta$ 1 yang akan diperiksa menggunakan metoda ELISA pada mencit yang diinduksi dengan parasetamol.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, identifikasi masalah yang disusun adalah sebagai berikut : Apakah *Cordyceps sinensis* menurunkan kadar TGF- $\beta$ 1 dalam serum mencit yang diinduksi dengan parasetamol.

## **1.3 Maksud dan Tujuan**

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah *Cordyceps sinensis* dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui penurunan kadar TGF- $\beta$ 1 dalam serum mencit yang diinduksi dengan parasetamol setelah pemberian *Cordyceps sinensis*..

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat secara akademis dari penelitian ini adalah menambah wawasan tentang *Cordyceps sinensis* dalam mengurangi kerusakan hepar yang ditimbulkan penggunaan parasetamol dosis tinggi atau jangka lama.

Manfaat secara praktis adalah memberi informasi kepada masyarakat mengenai *Cordyceps sinensis* sebagai hepatoprotektor.

#### 1.5 Kerangka Pemikiran

Hepar adalah organ visceral terbesar pada manusia setelah kulit yang berperan penting dalam proses metabolisme, baik anabolisme maupun katabolisme. Selain itu hepar berperan penting dalam proses detoksifikasi sehingga hepar amat rentan terhadap jejas yang ditimbulkan oleh toksin, obat-obatan, dan mikroba, dan defek sirkulasi bahkan menjadi tempat metastase suatu proses keganasan. Jejas dapat menimbulkan reaksi peradangan yang menyebabkan kerusakan jaringan hepar dari yang ringan sampai masif seperti sirosis.

Parasetamol merupakan obat antipiretik yang sering digunakan. Dalam tubuh, parasetamol dimetabolisme oleh enzim dari mikrosom hepar kemudian mengalami biotransformasi dan diekskresikan, sebagian besar berkonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Penggunaan parasetamol dalam dosis tinggi (10-15 gram dosis tunggal) dapat menyebabkan inflamasi yang akan berlanjut menjadi fibrosis hepar karena terbentuk metabolit *N*-acetyl-*p*-benzoquinon imine (NAPQI) yang sangat hepatotoksik. Menurut Rochmah Kurnijasanti (2002), fibrosis hepar yang terjadi karena pemberian parasetamol diakibatkan pembentukan radikal bebas melalui reaksi peroksidasi lipid yang menghasilkan peroksida lipid.

Jejas kronik pada hepar akan meningkatkan aktivitas sel stelat hepar (*hepatic stellate cells/ HSCs*), *transforming growth factor beta 1* (TGF- $\beta$ 1), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *tissue inhibitor of metalloproteinase 2* (TIMP-2). TGF- $\beta$  adalah polipeptida *growth factor* yang stabil. TGF- $\beta$  mempunyai banyak fungsi,

antara lain sebagai regulator yang kuat dari pertumbuhan sel, diferensiasi sel, mengatur sintesis matriks dari jaringan ikat. TGF- $\beta$  juga penting dalam proses penyembuhan luka, karena TGF- $\beta$  memicu pembentukan jaringan parut (Albert *et al.*, 2002).

*Cordyceps sinensis* memiliki kandungan utama cordycepin (3'deoxyadenosine). Menurut penelitian Liu dan Shen (2003), cordycepin dapat menghambat aktivitas HSCs, TGF- $\beta$ 1, dan PDGF pada serum mencit yang diinduksi CCl<sub>4</sub>.

## **1.6 Hipotesis**

- *Cordyceps sinensis* menurunkan kadar TGF- $\beta$ 1 dalam serum mencit yang diinduksi oleh parasetamol.

## **1.7 Metodologi**

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental laboratorik sungguhan bersifat komparatif dengan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL). Data yang diukur adalah kadar TGF- $\beta$ 1 dalam serum mencit yang diperiksa dengan metode *enzyme linked immunoSorbent assay* (ELISA). Data hasil penelitian kemudian dianalisis dengan uji ANOVA *One-Way* dilanjutkan dengan uji Tukey-HSD dengan tingkat kepercayaan 95% dimana suatu perbedaan dikatakan bermakna bila nilai  $p \leq 0,05$ .

## **1.8 Waktu dan Lokasi Penelitian**

Penelitian dilakukan pada bulan Juli-Desember 2008, bertempat di Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran (PPIK) Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung.