

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hepar merupakan organ terbesar dengan berat 1,2 – 1,8 kg atau kurang lebih 25% berat badan orang dewasa, menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen, dan merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks (Rifai Amirudin, 2007). Fungsi dasar hepar dibagi menjadi fungsi vaskular untuk menyimpan dan menyaring darah, fungsi metabolisme yang berhubungan dengan sebagian besar sistem metabolisme tubuh, dan fungsi sekresi serta ekskresi yang berperan membentuk empedu yang mengalir melalui saluran empedu ke saluran cerna (Guyton dan Hall, 1997).

Hepar mempunyai fungsi yang vital, terutama untuk metabolisme tubuh; dan salah satu penyakit yang paling sering menyerang hepar adalah hepatitis. Hepatitis merupakan suatu peradangan difus pada jaringan hepar yang dapat disebabkan oleh berbagai sebab seperti virus, bakteri, parasit, zat – zat kimia, dan obat – obatan dengan manifestasi klinis yang serupa (Sujono Hadi, 2002).

Hepatitis virus akut menduduki urutan pertama dari berbagai penyakit hepar paling sering di seluruh dunia. Penyakit tersebut dan gejala sisanya menyebabkan 1 – 2 juta kematian setiap tahunnya. Indonesia menduduki urutan ketiga negara tertinggi pengidap hepatitis B di dunia. Berdasarkan data WHO, pengidap hepatitis B di Indonesia mencapai 11,6 juta jiwa. Dari data WHO tahun 2000, perkiraan jumlah penderita hepatitis B kronik 5%, dan hepatitis C kronik sebesar 3% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008).

Obat spesifik untuk penyakit hepatitis, terutama yang disebabkan oleh virus belum ada. Obat untuk penyakit ini hanyalah bersifat simptomatik dan suportif dengan hepatoprotektor.

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) merupakan jenis tanaman pandan – pandanan (*Pandanus*) yang tumbuh dan tersebar hampir di seluruh wilayah Papua, mulai dari dataran rendah sampai pegunungan. Menurut penduduk setempat, buah

merah berkhasiat untuk mengobati AIDS, asam urat, kanker, meningkatkan libido, dan stamina. Buah merah mempunyai kandungan antara lain karotenoid, betakaroten, tokoferol, alfatokoferol, asam oleat, asam linoleat, asam dekanat, omega 3, dan omega 9 yang berguna sebagai antioksidan. Antioksidan ini berguna untuk menangkal terbentuknya radikal bebas dalam tubuh (Anonim1, 2008).

Salah satu zat kimia yang dapat menyebabkan kerusakan hepar diantaranya adalah karbon tetraklorida (CCl_4). CCl_4 merupakan zat kimia yang bersifat toksik, namun masih banyak digunakan terutama dalam industri bahan pendingin, alat pemadam kebakaran, *agricultural fumigant*, pestisida, cat, tinta, sebagai bahan pelarut aspal, karet, minyak, dan lemak, sebagai bahan tambahan pada bensin serta pembuatan semikonduktor (de Fouw, 1999). Kerusakan pada sel hepar akibat obat – obatan dan zat kimia dapat berupa nekrosis sel hepar (hepatosit), kolestasis, gangguan sistesis protein, dan terjadinya akumulasi lemak dalam sel (steatosis) (Klaasen, 1980).

Hepar akan melepaskan enzim – enzim ke dalam darah apabila mengalami kerusakan. Enzim – enzim itu dapat berupa SGOT, SGPT, γ GT, dan alkali fosfatase. Alkali fosfatase (ALP) adalah grup enzim yang dihasilkan oleh hepar, tulang, usus, plasenta, dan ginjal (tubulus proksimal). ALP akan meningkat dalam plasma pada keadaan obstruksi saluran empedu, kolestatik intrahepatik, sirosis hepatis, *fatty liver*, tumor hepar, metastase hepar, hepatitis, dan intoksikasi obat (Sherlock, 1979).

Buah merah yang mengandung antioksidan bermanfaat untuk mengurangi stres oksidatif yang berperan dalam kerusakan hepar. Antioksidan tersebut adalah tokoferol dan betakaroten.

Buah merah diketahui mengandung tokoferol dan betakaroten yang sangat tinggi, yang memiliki efek sebagai antioksidan, namun belum diketahui informasi tentang efek perlindungannya terhadap kerusakan hepar, yang ditandai dengan abnormalitas faal hepar, yang salah satunya peningkatan kadar ALP. Berdasarkan asumsi bahwa buah merah mengandung senyawa – senyawa yang mempunyai efek perlindungan terhadap hepar pada pemaparan CCl_4 , maka peneliti bermaksud

untuk mengetahui efek perlindungannya terhadap kerusakan hepar, yang ditandai dengan peningkatan kadar alkali fosfatase plasma darah.

1.2. Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, identifikasi masalah penelitian ini adalah apakah ekstrak buah merah menurunkan kadar alkali fosfatase plasma darah pada tikus yang diinduksi CCl_4 .

1.3. Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud: mengetahui efek perlindungan ekstrak buah merah sebagai hepatoprotektor sehingga dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk mengurangi kerusakan hepar.

Tujuan : menilai pengaruh ekstrak buah merah terhadap penurunan kadar alkali fosfatase plasma darah pada tikus yang diinduksi CCl_4 .

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek perlindungan ekstrak buah merah sebagai zat yang mengandung antioksidan terhadap kerusakan hepar.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat membantu pengembangan tanaman obat asli Indonesia dengan menggunakan ekstrak buah merah sebagai hepatoprotektor terhadap kerusakan hepar.

1.5. Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1. Kerangka Pemikiran

Penilaian efek pemberian buah merah terhadap hepatitis dalam penelitian ini akan dilakukan dengan menggunakan model kerusakan hepar tikus dengan pemberian CCl_4 . Kerusakan hepar yang ditimbulkan oleh paparan CCl_4 ini disebabkan oleh dihasilkannya radikal bebas seperti halnya pada hepatitis virus.

CCl_4 dapat menyebabkan kerusakan pada hepar (hepatotoksik) dan ginjal (nefrotoksik). CCl_4 diabsorpsi dengan baik di saluran pencernaan dan pernafasan, didistribusi ke seluruh tubuh dengan konsentrasi tertinggi terdapat di hepar, otak, ginjal, otot, jaringan lemak, dan darah. Biotransformasi pertama CCl_4 melalui proses katalisis oleh enzim sitokrom P-450 menjadi bentuk triklorometil radikal (CCl_3^{R}). Molekul ini dapat berikatan dengan lipid menjadi lipid peroksida. Peroksida lipid ini bersifat merusak membran sel dan membran *rough endoplasmic reticulum* (RER) (McCance dan Grey, 2006).

Kerusakan membran sel akan meningkatkan permeabilitas, yang akhirnya akan menyebabkan kematian sel. Kerusakan membran RER akan menyebabkan gangguan sintesis protein. Apoprotein lipid yang tidak terbentuk menyebabkan lipid yang dihasilkan oleh sel tidak dapat dikeluarkan, sehingga terjadi degenerasi lemak (*fatty liver*) (McCance dan Grey, 2006). Manifestasi gambaran histopatologis heparnya berupa nekrosis sentrilobular dan *hepatic steatosis* (Huether, 2006).

Setiap jejas yang terjadi pada hepatosit akan melepaskan enzim – enzim ke dalam darah apabila mengalami kerusakan. Enzim – enzim ini dapat berupa SGOT, SGPT, γ GT, dan alkali fosfatase. Alkali fosfatase (ALP) adalah grup enzim yang dihasilkan oleh hepar, tulang, usus, plasenta, dan ginjal (tubulus proksimal). ALP akan meningkat dalam plasma pada keadaan obstruksi saluran empedu, kolestatik intrahepatik, sirosis heparis, *fatty liver*, tumor hepar, metastase hepar, hepatitis, dan intoksikasi obat (Sherlock, 1979).

Untuk melindungi hepar dari faktor – faktor yang dapat merusaknya, diperlukan antioksidan yang salah satunya dapat diperoleh dari buah merah. Dari analisis kimia yang telah dilakukan, buah merah mengandung zat gizi bermanfaat dalam kadar tinggi, antara lain betakaroten, tokoferol, asam folat, asam linoleat, asam linolenat, dan dekanolat. Selain itu terdapat juga omega 3 dan omega 9 yang dapat menangkal terbentuknya radikal bebas dalam tubuh. Antioksidan ini berguna untuk melindungi hepar dari kerusakan (Anonim 1, 2008).

Antioksidan adalah molekul yang dapat memperlambat atau mencegah oksidasi dari molekul lain. Oksidasi sendiri adalah reaksi kimia dimana terjadi pemindahan elektron dari suatu substansi menjadi agen oksida. Reaksi oksidasi ini menghasilkan radikal bebas yang memulai reaksi berantai untuk menghancurkan sel. Dalam hal ini, antioksidan menghentikan reaksi berantai ini dengan menghilangkan radikal bebas dan menghambat reaksi oksidasi lain (Cotran, 1995).

Dengan adanya kandungan berbagai zat yang bersifat antioksidan diharapkan dapat memberikan efek perlindungan pada sel – sel hepar terhadap radikal bebas dengan menekan sel – sel hepar yang mengalami kerusakan, yang ditandai dengan penurunan kadar alkali fosfatase plasma darah.

1.5.2. Hipotesis Penelitian

Ekstrak buah merah menurunkan kadar alkali fosfatase plasma darah pada tikus yang diinduksi oleh CCl₄.

1.6. Metodologi Penelitian

Desain penelitian ini adalah prospektif eksperimental sungguhan dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), bersifat komparatif. Data yang diukur adalah kadar alkali fosfatase plasma darah tikus dalam satuan IU/L. Uji analisis dilakukan dengan menggunakan metode *Analysis of Variance* (ANOVA),

kemudian dilanjutkan dengan uji Tukey HSD dengan $\alpha = 0,05$. Kemaknaan ditentukan dengan $p < 0,05$.

1.7. Lokasi dan Waktu

Penelitian dilaksanakan di Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran dan Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha dengan waktu penelitian dimulai pada bulan Desember 2008 hingga November 2009.