

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Hati adalah organ terbesar dalam tubuh.<sup>1</sup> Hati memiliki berbagai fungsi penting, termasuk metabolisme produk makanan yang tertelan, pembentukan asam amino untuk membentuk protein, detoksifikasi obat, konversi zat nitrogen dari usus menjadi urea untuk diekskresikan oleh ginjal, pembentukan faktor pembekuan darah, metabolisme bilirubin, pengolahan lipid yang diserap dari usus, pembentukan dan ekskresi empedu.<sup>2</sup> Hati sangat berpotensi mengalami kerusakan.<sup>3</sup> Kerusakan hati dapat disebabkan oleh xenobiotik, konsumsi alkohol, kekurangan gizi, infeksi, anemia, dan obat-obatan.<sup>4</sup>

Kerusakan hati yang kronis bersamaan dengan akumulasi protein matriks ekstraseluler dapat mengakibatkan fibrosis hati. Penyebab utama fibrosis hati di negara-negara industri termasuk infeksi virus, penggunaan alkohol dan nonalkoholik steatohepatitis. Bila fibrosis berjalan secara progresif, dapat menyebabkan sirosis hati.<sup>5</sup>

Menurut WHO, pada tahun 2015 infeksi virus hepatitis menyebabkan sekitar 1,34 juta kematian di seluruh dunia, dimana 400.000 disebabkan oleh sirosis dan kanker hati yang disebabkan oleh infeksi hepatitis C kronis.<sup>6</sup> Sisanya 55-85% orang akan mengalami infeksi HCV kronis. Dari mereka yang memiliki infeksi HCV kronis, risiko sirosis hati adalah antara 15-30% dalam waktu 20 tahun.<sup>7</sup>

Penyakit hati kronis dan sirosis menyebabkan sekitar 35.000 kematian setiap tahun di Amerika Serikat. Sirosis adalah penyebab kematian kesembilan di Amerika Serikat dan bertanggung jawab atas 1,2% kematian di seluruh AS. Banyak pasien meninggal karena penyakit ini pada dekade kelima atau keenam kehidupan mereka.

Penyebab sirosis yang paling umum di Amerika Serikat adalah sebagai berikut: hepatitis C (26%), penyakit alkoholik hati (21%), hepatitis C

dengan penyakit alkoholik hati (15%), penyebab kriptogenik (18%), hepatitis B dengan disertai hepatitis D (15%), dan *miscellaneous* (5%).<sup>8</sup>

Kayu manis adalah tanaman dengan nama ilmiah *Cinnamomum zeylanicum*.<sup>9</sup> Kayu manis dibuat dari kulit bagian yang kering dari pohon *evergreen*.<sup>10</sup> Kayu manis ini berasal dari Sri Lanka dan India. Hal ini dibudidayakan secara komersial di India, Afrika, Amerika Serikat, Hindia Barat, Indonesia, dan Seychelles. Ada jenis lain dari kayu manis yaitu *Cinnamomum cassia* atau cassia Cina, *Cinnamomum burmannii* atau kayu manis Indonesia, dan *Cinnamomum loureirii* atau kayu manis Vietnam.<sup>11</sup> Hampir setiap bagian dari pohon kayu manis termasuk kulit, daun, bunga, dan akar, memiliki kegunaan sebagai pengobatan atau bumbu makanan. Kayu manis merupakan rempah-rempah yang umumnya digunakan di seluruh dunia selama beberapa abad.<sup>12</sup> Selain digunakan sebagai bumbu makanan, kayu manis telah digunakan dalam pengobatan herbal tradisional untuk mengobati berbagai kondisi kesehatan.<sup>4</sup> Studi *in-vitro* dan *in-vivo* pada hewan dan manusia dari berbagai belahan dunia telah menunjukkan berbagai efek kesehatan yang menguntungkan dari *C. zeylanicum*, seperti antiinflamasi, antimikroba, antibakteri, antioksidan, antitumor, insektisida, *acaricide*, antitirosinase, aktivitas antimutagenik, hipotensi, efek penurunan kolesterol, aktivitas antidiabetik, dan efek imunomodulator.<sup>4,11,12</sup> Kayu manis mengandung banyak senyawa yaitu; kinnamaldehyd, asam trans-sinamat, eugenol, flavonoid, senyawa fenolik, terpenoid, karet, getah, dll. Sejumlah penelitian yang telah menunjukkan bahwa ekstrak dan minyak yang diperoleh dari kayu manis dapat menghilangkan radikal bebas atau memiliki aktivitas antioksidan, yang disebabkan karena adanya flavonoid, polifenol, dan senyawa fenolik dalam kayu manis.<sup>13</sup>

Kayu manis memiliki aktivitas antioksidan tinggi, karena adanya flavonoid, triterpenoids, saponin, dan alkaloid diketahui memiliki aktivitas hepatoprotektor.<sup>4,11</sup> Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa flavonoid berfungsi sebagai antioksidan dan dapat melindungi tanaman terhadap stres oksidatif.<sup>14</sup> Kapasitas antioksidan dari flavonoid dikaitkan dengan reaktivitas

tinggi dari substituen hidroksil, dengan jumlah gugus hidroksil pada  $\beta$ -cincin yang berkorelasi dengan kemampuan menetralkan ROS.<sup>15</sup>

Radikal bebas dalam bentuk spesies oksigen dan nitrogen reaktif merupakan bagian integral dari fisiologi normal. Pembentukan radikal bebas berlebih akan mengakibatkan stress oksidatif yang menimbulkan cedera selular dan bahkan kematian jaringan.<sup>16</sup> Radikal bebas dipicu oleh beberapa faktor yaitu; karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ), benzoapirene, dan bahan adiktif pangan.<sup>17</sup> Pada penelitian ini menggunakan  $\text{CCl}_4$  yang dapat menyebabkan kerusakan hati yang disebabkan oleh radikal bebas.  $\text{CCl}_4$  memerlukan aktivitas metabolisme terutama oleh enzim sitokrom P450 di hati. Aktivitas tersebut akan mengubah  $\text{CCl}_4$  menjadi metabolik yang lebih toksik, sehingga dapat menyebabkan kerusakan hati pada hewan coba dan manusia. Cedera hepar akibat toksis  $\text{CCl}_4$  diantaranya adalah nekrosis yaitu perubahan morfologi yang menunjukkan kematian sel, terhalangnya sintesis lipoprotein yang membawa trigliserida keluar dari hepar, dan terjadinya sirosis yaitu tidak efisiennya fungsi regeneratif sel-sel hepar.<sup>18</sup>

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pemberian ekstrak etanol kayu manis hanya dengan dosis 100 mg/kgBB sedangkan pada penelitian ini pemberian ekstrak etanol kayu manis dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 150 mg/kgBB. Pada penelitian ini dengan pemberian ekstrak etanol kayu manis yang diinduksi  $\text{CCl}_4$  memperlihatkan gambaran histopatologi dengan melihat daerah yang mengalami nekrosis pada lobulus hati menciit. Sedangkan pada penelitian sebelumnya belum memperlihatkan gambaran histopatologi.<sup>19</sup>

## 1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka identifikasi masalah sebagai berikut :

Apakah ekstrak etanol kayu manis mempunyai aktivitas hepatoprotektor berdasarkan gambaran histopatologi hati menciit yang diinduksi oleh karbon tetraklorida.

### **1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Maksud Penelitian**

Mengetahui efek perlindungan ekstrak etanol kayu manis sebagai hepatoprotektor sehingga dapat digunakan sebagai obat alternatif dalam pencegahan kerusakan hati.

#### **1.3.2 Tujuan Penelitian**

Mengetahui aktivitas ekstrak etanol kayu manis terhadap kerusakan hati mencit yang diinduksi CCl<sub>4</sub>.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Akademik**

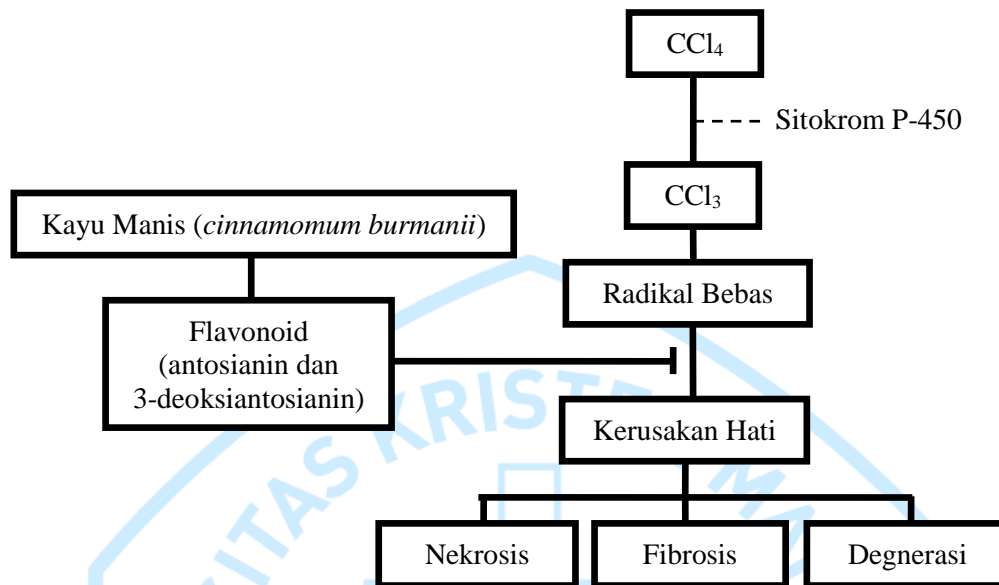
Menambah informasi ilmiah mengenai ekstrak kayu manis sebagai hepatoprotektor.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Membantu dalam pengembangan obat alternatif untuk menurunkan angka kejadian kerusakan hati akibat virus, toksin, zat – zat kimia, dan lain – lain.

## 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

### 1.5.1 Kerangka Pemikiran



Kerusakan hati yang disebabkan oleh toksisitas CCl<sub>4</sub> di mediasi oleh zat reaktifnya yaitu CCl<sub>3</sub> yang dihasilkan dari pembelahan hemolitik CCl<sub>4</sub> melalui reaksi antara CCl<sub>3</sub> dengan O<sub>2</sub>. Biotransformasinya dikatalisis oleh enzim sitokrom P-450. Kedua metabolit reaktif yaitu, ( CCl<sub>3</sub> dan Cl<sub>3</sub>COO ) bersifat radikal bebas sehingga ketika berinteraksi dengan lipid dan protein pada sel hati akan menimbulkan peroksidasi asam polienoat pada organel retikulum endoplasma dan menghasilkan radikal bebas. Peroksidasi lipid ini memicu kerusakan struktur dan gangguan fungsi membran sel, dan apabila CCl<sub>4</sub> yang terpapar cukup banyak, terjadi peningkatan Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> intraseluler yang berdampak pada kematian sel.<sup>20</sup> Kerusakan hati yang disebabkan oleh CCl<sub>4</sub> dapat dinetralisir oleh antioksidan. Skrining fitokimia kayu manis mengungkapkan adanya flavonoid yang bertanggung jawab untuk aktivitas antioksidan dan memiliki aktivitas hepatoprotektif.<sup>4</sup> Kapasitas antioksidan dari flavonoid dikaitkan dengan reaktivitas tinggi dari substituen hidroksil, dengan jumlah gugus hidroksil pada β-cincin yang berkorelasi dengan kemampuan menetralkan ROS.<sup>15</sup>

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

Ekstrak etanol kayu manis mempunyai aktivitas hepatoprotektor berdasarkan gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi oleh karbon tetraklorida.

