

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh, sekitar 2% berat tubuh total pada manusia dewasa sekitar 1,5 kg.¹ Hati merupakan organ terbesar pada tubuh manusia.² Hati memiliki peran dalam metabolisme glukosa dan lemak, membantu proses pencernaan, absorpsi lemak, dan vitamin yang larut dalam lemak serta detoksifikasi tubuh terhadap zat toksik.³ Zat toksik dapat mempengaruhi fungsi hati. Gangguan ini biasanya disebabkan oleh gangguan sistem metabolisme, zat-zat toksik, infeksi mikroba, gangguan sirkulasi, dan neoplasma.⁴ Hati dapat terganggu karena pengaruh obat-obatan seperti parasetamol, tetrasiklin, dan sulfonamid yang dapat menyebabkan kegagalan hati akut.⁵

Parasetamol atau asetaminofen adalah salah satu antipiretik dan analgesik yang banyak digunakan di seluruh dunia dan termasuk obat bebas. Parasetamol biasanya digunakan untuk mengatasi nyeri ringan dan sedang seperti sakit kepala, nyeri otot, dan nyeri pasca melahirkan.⁶ Parasetamol ditoleransi dengan baik bila digunakan dalam dosis yang benar, namun jika dosis berlebihan dapat menimbulkan kerusakan hati. *Food and Drug Administration (FDA)* menetapkan dosis parasetamol lebih dari 4 gram per hari dapat menimbulkan keracunan obat.⁵ Di Indonesia, menurut ISO tahun 2006 terdapat 305 obat yang berisi kandungan asetaminofen, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan obat lain. Hal ini menyebabkan asetaminofen dengan mudah disalahgunakan dengan pemakaian dosis yang berlebihan.

Kejadian *overdosis* obat parasetamol paling sering di seluruh dunia, dan merupakan penyebab kerusakan hati akibat obat terbanyak di Amerika Serikat dengan 60.000 kasus yang dilaporkan setiap tahun.^{7,8} Berdasarkan survei data *Acute Heart Failure Study Group* tahun 2017, parasetamol menjadi penyebab utama 1080 kasus atau sebanyak 46% dari total kasus kegagalan hati akut di Amerika. Penelitian terhadap 500 orang di Chicago dan Atlanta, menilai pola

dalam mengonsumsi obat bebas, data yang diperoleh menunjukkan bahwa 23,8% mengonsumsi parasetamol melebihi dosis maksimal, yaitu 4 gram selama 24 jam. Sekitar 5,2 % mengonsumsi parasetamol lebih dari 6 gram selama 24 jam, serta 45,6 % mengalami *overdosis*.⁹ Pada tahun 2016, Sentra Informasi Keracunan BPOM mencatat sebanyak 898 kasus keracunan obat. Di Indonesia, jumlah kasus keracunan parasetamol sejak 2002 – 2005 yang dilaporkan ke Sentra Informasi Keracunan BPOM adalah sebesar 201 kasus.¹⁰

Penelitian di Rumah Sakit Tasikmalaya tahun 2010-2011, menunjukkan bahwa obat yang paling banyak menyebabkan kerusakan hati adalah ranitidin (31,3%), seftriakson (23,1%), dan parasetamol (16,4%).¹¹ Kerusakan hati terjadi akibat stres oksidatif dan nekrosis hepatoselular.⁵ Stres oksidatif terjadi akibat reaksi oksidasi yang menghasilkan radikal bebas berlebih sehingga dapat merusak struktur dan fungsi sel. Radikal bebas dapat dicegah atau dikurangi dengan senyawa yang bersifat antioksidan.⁵

Antioksidan merupakan senyawa penting yang berguna menangkap elektron bebas pada molekul radikal bebas.⁵ Antioksidan yang tidak diproduksi oleh tubuh diperoleh dari sayuran dan buah-buahan seperti tokoferol, karotenoid, asam askorbat, flavonoid, dan tanin.¹² Salah satu buah dengan kandungan antioksidan dan vitamin C yang tinggi yaitu buah dan daun murbei. Buah murbei (*Morus alba* L.) banyak ditemukan pada ketinggian lebih dari 100 m di atas permukaan laut dan memerlukan cukup sinar matahari. Daun murbei mempunyai efek analgesik dan anti-inflamasi yang berasal dari *hydroalcoholic*.¹³ Zat aktif dalam daun murbei adalah tanin, vitamin A, flavonoid, tiamin, protein, dan karbohidrat.¹³

Menurut penelitian daun murbei mengandung antioksidan, flavonoid, alkaloid, dan fenol yang bekerja sebagai antioksidan dan hepatoprotektor.¹³ Penelitian M.G. Hogade di India tahun 2017, ekstrak etanol daun murbei dosis 300mg/kgBB lebih efektif dan sangat signifikan dibandingkan ekstrak air daun murbei 300mg/kgBB.¹⁴ Menurut penelitian Tag Hend tahun 2015 di Mesir, dosis ekstrak etanol daun murbei 500 mg/kgBB dapat mencegah peningkatan SGOT dan SGPT.¹⁵

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah perbedaan unsur

hara tanaman murbei (menurut Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Pertanian), variasi kelompok perlakuan, dan jumlah sampel penelitian. Berdasarkan latar belakang ini, perlu diteliti efek pemberian ekstrak etanol daun murbei terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus Wistar yang diinduksi parasetamol sehingga dapat dijadikan sebagai hepatoprotektor.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, identifikasi masalah pada penelitian ini adalah:

- Apakah ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) menurunkan kadar SGOT tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol.
- Apakah ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) menurunkan kadar SGPT tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Karya Tulis Ilmiah ini adalah :

- Mengetahui efek ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap penurunan kadar SGOT tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol.
- Mengetahui efek ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap penurunan kadar SGPT tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat Karya Tulis Ilmiah ini meliputi manfaat akademik dan manfaat praktis.

1.4.1 Manfaat Akademik

Menambah wawasan dunia kedokteran dalam bidang herbal dan gizi tentang manfaat daun murbei (*Morus alba* L.) dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberi informasi kepada masyarakat bahwa daun murbei (*Morus alba* L.) dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT, sehingga dapat digunakan sebagai hepatoprotektor.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Parasetamol di metabolisme terutama oleh hepar.¹⁶ Di hepar, parasetamol mengalami konjugasi dengan asam glukoronat dan asam sulfat membentuk metabolit yang tidak aktif. Sementara sebagian kecil parasetamol dihidroksilasi oleh sitokrom P-450 membentuk *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) yang merupakan metabolit berbahaya. Pada dosis toksik (200-250 mg/kgBB), suplai glutathion dari heparosit sudah tidak mencukupi lagi untuk menginaktivasi NAPQI, akibatnya NAPQI bebas berikatan dan membentuk ikatan kovalen dengan molekul membran sel yaitu grup sulfhidril protein hepar.¹⁷ NAPQI juga akan berikatan kovalen dengan heparosit yang menyebabkan stres oksidatif dan nekrosis heparosit.⁵

Pada dosis toksik senyawa ini bereaksi dengan protein hepar yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel hepar sehingga menyebabkan kebocoran enzim intraseluler terutama *Aspartat Aminotransferase* (AST) dan *Alanin Aminotransferase* (ALT).¹⁶ Stres oksidatif terjadi akibat reaksi oksidasi yang menghasilkan radikal bebas yang sangat berlebih sehingga dapat merusak struktur dan fungsi sel. Reaktivitas radikal bebas dapat dicegah atau dikurangi dengan

senyawa yang bersifat antioksidan. Tubuh secara alami memproduksi zat antioksidan endogen yang mampu mengatasi efek radikal bebas, tetapi saat radikal bebas meningkat dibutuhkan pasokan zat antioksidan dari luar.¹⁸ Antioksidan dapat berasal dari bahan alami dan sintetik. Salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai sumber antioksidan alami adalah daun murbei.

Daun murbei juga mengandung antioksidan yaitu alkaloid dan fenol yang bekerja sebagai antioksidan dan hepatoprotektor. Antioksidan bekerja secara sinergis sehingga memiliki kemampuan dalam melindungi dan mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh *reactive oxygen species* (ROS).¹⁸

Flavonoid merupakan senyawa aktif yang termasuk dalam jenis intermediet antioksidan yang berperan sebagai antioksidan hidrofilik dan lipofilik.¹⁸ Mekanisme antioksidan dari flavonoid adalah menangkap ROS secara langsung, mencegah regenerasi ROS dan secara tidak langsung dapat meningkatkan aktivitas antioksidan enzim antioksidan seluler.¹⁸ Pencegahan terbentuknya ROS oleh flavonoid dilakukan dengan beberapa cara, yaitu menghambat kerja enzim *xantin oksidase* dan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH), serta mengikat logam (Fe^{2+} dan Cu^{2+}) sehingga dapat mencegah reaksi redoks yang dapat menghasilkan radikal bebas.¹⁸ Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan flavonoid berkaitan erat dengan pencegahan timbulnya beberapa penyakit, misalnya penyakit hati, kardiovaskular, dan kanker/tumor.¹⁸ Fenol merupakan senyawa antioksidan, yang berfungsi menunda dan mencegah proses oksidasi makromolekul dengan cara menghambat tahap inisiasi dan propagansi pada reaksi rantai oksidatif.¹⁸

Adanya kandungan antioksidan yaitu flavonoid dan fenol dari ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) diharapkan dapat memberikan efek hepatoprotektor.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

- Ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) menurunkan kadar SGOT tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol.
- Ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) menurunkan kadar SGPT tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol.

