

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hepar merupakan organ metabolisme yang terbesar dan terpenting dalam tubuh, dan merupakan pabrik biokimia yang utama. Salah satu fungsi dari hepar adalah metabolisme dan mendetoksifikasi obat.<sup>1</sup> Penggunaan obat-obatan yang sering atau melebihi dosis terapeutik dapat menyebabkan jejas pada sel-sel hepar. Jejas yang ditimbulkan obat bervariasi, mulai dari tidak bergejala, ringan, hingga gagal hati akut. Gagal hati akut merupakan penyakit yang jarang, tetapi jika terjadi, merupakan suatu keadaan kritis yang mengancam jiwa.<sup>2</sup>

Obat yang sering dikonsumsi masyarakat adalah parasetamol. Parasetamol atau asetaminofen, merupakan obat analgetik dan antipiretik yang sangat umum dan sering digunakan sejak 1955. *World Health Organization* (WHO) juga mengindikasikan parasetamol sebagai obat yang dapat digunakan pada tiga tingkat intensitas nyeri. Parasetamol merupakan obat bebas atau obat *over-the-counter* (OTC), yang tersedia dengan komposisi tunggal atau kombinasi dengan substansi lain.<sup>3</sup>

Anjuran dosis parasetamol menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada orang dewasa secara oral adalah 0,5-1 gram setiap 4-6 jam hingga maksimum 4 gram per hari. Dosis untuk pemberian melalui infus intravena lebih dari 15 menit untuk dewasa dan anak-anak dengan berat badan lebih dari 50 kg adalah 1 gram setiap 4-6 jam, maksimum 4 gram per hari. Dosis oral untuk dewasa dan anak-anak dengan berat badan 10-50 kg adalah 15 mg/kgBB setiap 4-6 jam, maksimum 60 mg/kgBB per hari.<sup>4</sup> Dosis yang melebihi dosis anjuran harus diawasi bahaya terjadinya toksisitas karena hal ini menyebabkan nekrosis hepatoselular yang *dose-related* sehingga menyebabkan gagal hati akut.<sup>5,6</sup>

Penyebab tersering gagal hati akut adalah jejas hati imbas obat (*drug-induced liver injury*, DILI). Di Amerika Serikat, penyebab gagal hati akut karena obat dilaporkan sebanyak 68% kasus (parasetamol 57%, obat lain 11%); Eropa 42% (parasetamol 39%, obat lain 13%); Jerman 39% (parasetamol 15%, obat lain 14%).<sup>2</sup> Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Tasikmalaya tahun 2010-2011, menunjukkan bahwa obat yang paling banyak menyebabkan kerusakan hepar adalah ranitidin (31,3%), seftriakson (23,1%), dan parasetamol (16,4%).

Antidot utama dalam menangani keracunan parasetamol adalah asetilsistein. Penggunaan obat ini telah menurunkan angka mortalitas akibat keracunan parasetamol. Pada beberapa pasien, dilaporkan bahwa penggunaan asetilsistein, menyebabkan efek samping seperti gangguan saluran cerna, takikardi, ruam kulit, bronkospasme, hipotensi, dan reaksi anafilaksis sistemik.<sup>7</sup>

Salah satu alternatif dalam menangani keracunan parasetamol adalah tanaman herbal yang mempunyai kandungan antioksidan. Antioksidan sangat berperan dalam perbaikan kerusakan hepar sebagai hepatoprotektor yang berkaitan dengan peningkatan glutathion hati.<sup>8</sup> Salah satu tanaman herbal yang memiliki kandungan antioksidan yang tinggi adalah Murbei.

Murbei atau bebesaran (*Morus alba* L.) termasuk dalam family *moraceae* yang ditanam luas di Asia. Buah murbei umumnya dikonsumsi sebagai buah segar, selai dan jus. Tanaman ini merupakan salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan sebagai obat.<sup>9</sup> Murbei mengandung sejumlah besar bahan aktif biologis yang bermanfaat bagi kesehatan. Zat yang terkandung dalam tanaman ini adalah flavonoid yang berkaitan dengan bioaktivitas seperti antioksidan yang berperan penting dalam penyakit hati.<sup>10</sup>

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa murbei mempunyai beberapa manfaat dalam kesehatan seperti hepatoprotektor, gastroprotektor, dan juga pada sistem reproduksi.<sup>11</sup> Penelitian lain juga menunjukkan kekuatan aktivitas antioksidan dalam daun murbei lebih tinggi dan mengandung fenolat yang lebih signifikan (44,66 mg GAE/g) dibandingkan dengan sayuran dan buah-buahan yang selama ini dianggap sebagai sumber antioksidan alami seperti apel merah dan buah naga.<sup>12</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Hogade pada tahun 2017 menggunakan bahan uji daun murbei yang didapatkan dari India dengan dosis ekstrak etanol 150 mg/kg dan 300 mg/kg. Hasil dari penelitian Hogade menunjukkan bahwa dosis 300 mg/kg memberikan hasil yang sangat bermakna sebagai hepatoprotektor untuk hepar tikus yang diinduksi parasetamol.<sup>13</sup> Perbedaan penelitian tersebut dengan penelitian ini adalah lokasi tanaman bahan uji dan dosis ekstrak etanol yang digunakan. Penelitian ini menggunakan bahan uji daun murbei yang ditanam di Taman Kebun Percobaan Manoko Bandung, dengan dosis ekstrak etanol 300 mg/kg dan 600 mg/kg untuk melihat apakah dengan dosis yang lebih tinggi dapat menunjukkan hasil yang lebih bermakna.

Berdasarkan latar belakang ini, peneliti ingin mengetahui efek hepatoprotektor ekstrak etanol daun murbei terhadap gambaran histopatologi hepar tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, dapat diidentifikasi masalah yang timbul adalah

- Apakah ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) mempunyai efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar dengan mengurangi jumlah nekrosis pada tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol
- Apakah ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) mempunyai efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar dengan mengurangi jumlah infiltrasi limfosit pada tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol
- Apakah ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) mempunyai efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar dengan mengurangi jumlah degenerasi lemak pada tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol

### 1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui efek ekstrak etanol daun murbei terhadap gambaran histopatologi hepar tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat akademik

Menambah wawasan dunia kedokteran dalam bidang farmakologi dan histopatologi tentang manfaat ekstrak etanol daun murbei sebagai hepatoprotektor.

#### 1.4.2 Manfaat praktis

Memberi informasi kepada masyarakat bahwa daun murbei memiliki kandungan antioksidan yang baik untuk menjaga kesehatan organ hepar dari toksisitas obat.

### 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

#### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

Parasetamol dimetabolisme di hepar oleh enzim *cytochrome* P450 (CYP450) menjadi metabolit reaktif *N-acetyl-p-benzoquinonimine* (NAPQI) yang bersifat hepatotoksik. Kerusakan seluler yang disebabkan oleh NAPQI bergantung pada dosis parasetamol yang dikonsumsi. Penggunaan parasetamol dalam dosis terapeutik, NAPQI akan segera didetoksifikasi yaitu dengan cara NAPQI bergabung dengan glutathion hati untuk membentuk asam merkapturat dan sistein yang tidak beracun yang kemudian disekresikan dalam urin. Penggunaan parasetamol dalam dosis toksik, menyebabkan metabolit NAPQI terbentuk secara berlebihan dan menyebabkan berkurangnya jumlah glutathion hati yang mempunyai peran penting dalam mengikat radikal bebas.<sup>14</sup>

NAPQI terutama menyerang protein mitokondria dan *channel ion* yang menyebabkan berkurangnya produksi energi, ketidakseimbangan ion, dan pembentukan radikal bebas seperti *peroxynitrite*, hasil dari reaksi *superoxide* dan *nitric oxide* di dalam mitokondria. Radikal bebas akan mengganggu fungsi mitokondria dalam respirasi selular dan metabolisme. Hal ini akan menyebabkan perubahan permeabilitas membran dan lisis membran, sehingga terlepasnya *apoptosis-inducing factor* (AIF) dan endonuklease G (EndoG) dari mitokondria. Endonuklease ini mentranslokasi diri ke dalam nukleus dan menyebabkan fragmentasi DNA nukleus. Protein-protein proapoptosis, termasuk sitokrom *c* dan Smac/DIABLO juga dilepaskan, sehingga terjadilah nekrosis hepatosit dan kegagalan hepar.<sup>15</sup>

Protein mitokondria yang dirusak oleh NAPQI, akan menginisiasi *unfolded protein response* (UPR), dimana respon ini akan meningkatkan lipogenesis sehingga terbentuklah degenerasi lemak atau steatosis. Infiltrasi limfosit yang terjadi merupakan respon jaringan terhadap kerusakan jaringan yang terjadi akibat toksisitas parasetamol sehingga akan merekrut sel pertahanan tubuh dari sirkulasi ke hepar.<sup>15</sup>

Antioksidan alami yang terkandung dalam tanaman herbal memiliki kemampuan tinggi untuk mengikat radikal bebas dan juga dapat berperan sebagai antiinflamasi.<sup>8</sup> Daun murbei memiliki senyawa fenolik dan flavonoid yang berpotensi sebagai antioksidan. Gugus OH pada senyawa fenolik dan flavonoid mempunyai kemampuan untuk menyumbangkan atom hidrogennya dalam mereduksi radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil. Gugus OH juga akan menggantikan glutathione yang telah terdepleksi oleh radikal bebas akibat pemberian parasetamol dosis toksik dan membantu konjugasi parasetamol menjadi asam merkapturat dan mengubah metabolit reaktif parasetamol yaitu NAPQI menjadi metabolit non-aktif yang bersifat hidrofilik yang dieksresikan melalui urin sehingga tidak akan merusak organ hepar.<sup>16,17</sup>

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

- Ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) mempunyai efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar dengan mengurangi jumlah nekrosis pada tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol
- Ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) mempunyai efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar dengan mengurangi jumlah infiltrasi limfosit pada tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol
- Ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) mempunyai efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar dengan mengurangi jumlah degenerasi lemak pada tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol

