

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

TBC (*Tuberculosis*) merupakan polemik yang kerap selalu ada di Indonesia setiap tahunnya. Hal ini disebabkan penyakit TBC yang menular dan bisa menyerang siapa saja tanpa memandang jenis kelamin dan usia, dan apabila tidak mendapat penanganan yang serius penyakit ini dapat mematikan (Kemenkes, 2019). TBC merupakan suatu penyakit infeksi menular menahun dan masih menjadi salah satu masalah paling serius bagi manusia di seluruh dunia, yang disebabkan oleh bakteri basil yang dikenal dengan *Mycobacterium tuberculosis* dan ditandai dengan demam dan batuk (Mohammad, 2013). Penyakit TBC yang merupakan masalah global, dan masih merupakan penyakit menular utama di Indonesia (Zazuli *et al*, 2015) serta membutuhkan solusi global ini memerlukan waktu yang lama untuk mengobatinya. Berbagai jenis obat TBC telah ditemukan, demikian juga dengan vaksinasi *Bacillus calmette Guerin* (BCG) telah dilaksanakan, akan tetapi penyakit ini masih belum bisa diberantas. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan, prevalensi kasus Tuberkulosis paru di Indonesia secara nasional pada tahun 2013 adalah sebesar 285 per 100.000 penduduk sedangkan angka kematian tuberkulosis paru telah turun menjadi 27 per 100.000 penduduk. Indonesia dengan penduduk yang besar, juga memiliki jumlah orang dengan TBC yang besar, termasuk lima besar di dunia. Setiap tahun sekitar 850 ribu orang dengan TBC di Indonesia, dan 13 orang meninggal akibat TBC setiap jamnya (Rekha *et al*, 2005). Pada tahun 2016 Indonesia menduduki peringkat kedua di dunia dengan penderita TBC terbanyak (Kemenkes, 2017). Laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2014, angka kejadian tuberkulosis paru pada tahun 2013 diperkirakan terdapat 450.000 orang, 170.000 orang diantaranya meninggal dunia (Andayani dan Astuti, 2017).

Tuberkulosis adalah penyakit menular melalui udara yang dapat disembuhkan, dalam bentuk paling umum, menyerang paru-paru tetapi dapat mempengaruhi hampir semua bagian tubuh. Bentuk paling umum ini disebut penyakit TB paru aktif, yang berarti "paru-paru. Seseorang dengan penyakit TB paru aktif sering menderita batuk yang nyeri terus-menerus, keringat malam, penurunan berat badan, dan demam. Jika tidak diobati, penyakit ini bisa berakibat fatal. Dalam penatalaksanaan pengobatan terhadap kuman TBC, terapi lini pertama adalah Rifampisin, dalam kombinasi dengan Isoniazid (INH), Etambutol (ETB), dan Pirazinamid (PZA). Efek samping yang paling ditakuti obat Rifampisin adalah hepatotoksitas (Meulen *et al*, 2009), disseminated intravascular coagulation (DIC) (Guo dan He, 2017), nefrotoksitas seperti nekrosis tubular akut dan nefritis intersitritial (IN) juga telah dilaporkan (Meulen *et al*, 2009). Menggunakan obat-obat TBC dalam kombinasi dapat meningkatkan resiko hepatoseluler karsinoma pada pasien dengan sirosis hati (Lee *et al*, 2018).

Hati memiliki peran penting dalam proses metabolisme gula, protein dan asam lemak bebas (FFA=*Free fatty acids*) yang diserap dan meminimalkan paparan tubuh terhadap racun dan bahan kimia asing (detoksifikasi) dan akibatnya hati terpapar pada konsentrasi besar zat-zat eksogen dan metabolitnya, sehingga hati menjadi rentan terhadap cedera (Saukkonen *et al*, 2006), setiap kondisi yang mempengaruhi fungsi metabolisme hati mempengaruhi sintesis hati mereka serta tingkat sirkulasi mereka (Bhattacharya *et al.*, 2003). LDL-kolesterol yang merupakan kolesterol buruk dan tidak sehat dapat menumpuk di arteri dan membentuk lemak dan deposit lemak yang akan membentuk plak yang akhirnya terjadi penyumbatan di pembuluh darah di organ jantung maupun otak, HDL yang merupakan jenis kolesterol baik yang sehat ini akan mengangkut kelebihan kolesterol keluar dari arteri ke hati untuk proses menghilangkannya dari tubuh (Marcin dan

Watson, 2018). Hati diketahui terlibat dalam sintesis trigliserid dan kolesterol yang disintesis dari substrat asetil CoA yang diproduksi melalui oksidasi asam lemak, oleh sebab itu pemeriksaan kadar kolesterol darah perlu dilakukan (Adeneye *et al*, 2009).

Lipid, terutama TG (trigliserida) yang merupakan ester asam lemak dari gliserol dan mewakili komponen lipid utama dari lemak makanan dan depot lemak hewan (Cox dan Garcia-Palmieri, 1990), terjadi pada hepatosit dan menunjukkan ciri khas pathogenesis penyakit perlemakan hati nonalkoholik. Implikasi klinis dari hiperlipidemia atau kombinasi kelainan lipid, termasuk tingginya kadar serum kolesterol LDL dan TG, serum kolesterol HDL yang rendah. Hiperlipidemia sangat penting dalam perkembangan penyakit kardiovaskular (CVD), termasuk penyakit arteri koroner, aterosklerosis, trombosis vena dalam, dan penyakit serebrovaskular (Lee *et al*, 2018). Penyebab CVD ini bersifat multifaktorial. Beberapa faktor ini berhubungan dengan gaya hidup, seperti merokok tembakau, kurangnya aktivitas fisik, dan kebiasaan diet, dan karenanya dapat dimodifikasi. Faktor risiko lain juga dapat dimodifikasi, seperti tekanan darah tinggi, tipe 2 diabetes, dan dislipidaemia, atau tidak dapat dimodifikasi, seperti usia dan jenis kelamin pria. Saat ini, hubungan antara lipid, obat anti-TB, dan risiko CVD masih belum jelas (Lee *et al*, 2018).

Stres oksidatif adalah generasi spesies oksigen reaktif yang mengarah pada penipisan mekanisme pertahanan antioksidan tubuh yang menginduksi peroksidasi lipid bersama dengan gangguan membran sel dan oksidasi asam nukleat dan kemudian kerusakan sel. Banyak penelitian membuktikan bahwa mekanisme toksisitas obat, serta beberapa senyawa kimia lainnya, dapat dikaitkan dengan stres oksidatif di berbagai organ dan sistem tubuh seperti sistem ginjal, hati, saraf, dan kardiovaskular (Elshama *et al*, 2018).

Hepatotoksitas yang diinduksi oleh obat antituberkulosis (AT-DILI=Anti tuberculosis-Drug induced liver injury) adalah reaksi merugikan yang serius dengan morbiditas yang signifikan. Bentuk toksisitas ini berpotensi berdampak pada hasil pengobatan TB pada beberapa pasien. Hanya mencakup obat antituberkulosis lini pertama, stres oksidatif dan, lebih luas, gangguan pada homeostasis redoks bersama dengan disfungsi mitokondria dapat berkontribusi terhadap hepatotoksitas yang disebabkan oleh obat TBC. Faktor risiko keracunan yang telah diidentifikasi, selain faktor genetik, terutama meliputi usia tua, kekurangan gizi, alkoholisme, hepatitis C kronis dan infeksi hepatitis B kronis, infeksi HIV, dan penyakit hati yang sudah ada sebelumnya. Yang penting, kondisi komorbiditas ini terkait dengan stres oksidatif dan obat-obatan yang berkaitan dengan antioksidan, terutama yang untuk manajemen disfungsi mitokondria. Dengan demikian, mekanisme patogenetik bersama untuk cedera hati mungkin beroperasi karena interaksi penyakit-obat (Yew *et al*, 2018).

Keanekaragaman flora (*biodiversity*) berarti keanekaragaman senyawa kimia (*chemodiversity*) yang terkandung di dalamnya dan keanekaragaman manfaatnya pula bagi tubuh manusia (Sukadana *et al*, 2008). Carica pepaya adalah tanaman serba guna, selain rasanya nikmat, buah pepaya yang banyak mengandung zat gizi juga berkhasiat bagi tubuh serta menyehatkan system saluran cerna sedangkan bagian tanaman lainnya juga dikenal dalam sistem pengobatan tradisional (Rahmani dan Aldebasi, 2015). Selama beberapa dekade terakhir, banyak kemajuan telah dicapai sehubungan dengan aktivitas biologis dan aplikasi obat pepaya dan sekarang dianggap sebagai tanaman buah nutraceutical yang sangat berharga (Yogiraj *et al*, 2014).

Limbah buah yang banyak pada pepaya seperti kulit dan biji dihasilkan setelah dikelola dan dikonsumsi. Limbah ini, yang biasanya mencemari habitat kita, sebenarnya bisa dimanfaatkan. Informasi etnomedis Filipina tentang pepaya mengungkapkan bahwa buah-buahan, batang, daun, dan akar dapat digunakan sebagai anthelmintik, gangguan saluran pencernaan, antiseptik, diuretik,

emmenagog, pencahar, vermifuge, antiasthmatic, antirheumatic, rubefacient, tonic, poultice, dan sebagai obat untuk penyakit pembesaran hati, limpa, masalah kulit, dan pertumbuhan kanker. Buah-buahan dan limbah pepaya telah digunakan sebagai obat baru serta menyegarkan dan kosmetik dalam beberapa tahun terakhir di Cina. Sejumlah penelitian berdasarkan *in vivo* dan *in vitro* telah mengkonfirmasi kandungan berbagai unsur penting seperti vitamin A, E, C, dan kaya akan mineral seperti magnesium, potassium, asam pantotenat dan folat serta kaya akan serat, peran mereka dalam pencegahan penyakit melalui modulasi berbagai proses seperti anti-inflamasi, anti-diabetes, aktivitas imunomodulator dan aktivitas antioksidan papaya menunjukkan peran dalam netralisasi generasi radikal bebas dan akhirnya mencegah pathogenesis suatu penyakit. Terlepas dari berbagai implikasi terapeutik dari Carica pepaya, studi rinci berdasarkan model hewan dan uji klinis diperlukan untuk menstandarisasi dosis aman jus daun, biji-bijian dan buah-buahan dan mekanismenya dalam pencegahan penyakit (Rahmani dan Aldebasi, 2015).

Biji papaya kaya akan kandungan golongan polifenol, flavonoid, triterpenoid, tannin, saponin, alkaloid (Purwaningdyah *et al*, 2015), anthraquinones dan anthosianosides (Adeneye dan Olagunju, 2009). Fraksi etil asetat dari ekstrak biji pepaya memiliki aktivitas antioksidan terkuat, dan fraksi n-butanol memiliki aktivitas antioksidan terkuat kedua. Aktivitas DPPH dan aktivitas radikal bebas hidroksil dari fraksi etil asetat lebih kuat daripada asam askorbat dan natrium benzoat, masing-masing, yang menunjukkan bahwa komponen antioksidan dalam biji pepaya terutama terkonsentrasi dalam fraksi etil asetat dan fraksi n-butanol. Jumlah total fenolat dan flavonoid total dalam fraksi etil asetat adalah yang tertinggi di antara semua fraksi, dan dalam fraksi n-butanol menempati posisi kedua. Dilaporkan bahwa asam p-hydroxybenzoic dan asam vanillic yang banyak ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Hasil Zhou *et al*, (2011) menunjukkan bahwa asam p-hidroksibenzoat dan asam vanili adalah konstituen utama dari fraksi etil asetat, menyumbang 75% dari total, sehingga dua senyawa berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dari fraksi etil asetat dari biji pepaya. Oleh karena itu, biji pepaya dan senyawa ini dapat digunakan sebagai antioksidan alami (Zhou *et al*, 2011).

Berdasarkan latar belakang obat TBC Rifampisin yang bersifat hepatotoksik akibat stress oksidatif dan homeostasis redoks yang ditimbulkannya bersamaan dengan disfungsi mitokondria (Yew *et al*, 2018). Dan kerusakan hepatosit menyebabkan gangguan metabolisme terutama pada asam lemak bebas yang akhirnya terjadi perlemakan hati dan tingginya kadar lemak dalam darah (Lee *et al*, 2018), serta biji buah papaya yang mengandung bahan antioksidan yang tinggi, maka ada keinginan yang semakin besar untuk melakukan penelitian *in vivo* khasiat antikolesterol ekstrak etanol biji papaya (EEBP) terhadap tikus yang diinduksi hepatoksis dengan obat TBC Rifampisin dan INH. Dalam penelitian ini saya akan melakukan uji perbandingan dengan tablet suplemen Curcuma FCT dan tablet simvastatin, dengan melakukan pemeriksaan laboratorium terhadap kadar profile lipid (TG darah, Total kolesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, VLDL) serta melakukan pemeriksaan kadar TG organ hati dan uji histologi jaringan hati untuk melihat perubahan seperti perlemakan hati dan kerusakan akibat obat TBC.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah ekstrak etanol biji papaya (EEBP) memiliki efektifitas menurunkan kadar profile lipid (TG, Total kolesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, VLDL) yang tinggi akibat fatty liver akibat obat TBC Rifampisin dan INH.

2. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol biji papaya (EEBP) yang mampu menurunkan kadar profile lipid (TG, Total kolesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, VLDL) yang tinggi akibat obat Rifampisin dan INH.
3. Apakah ekstrak etanol biji papaya (EEBP) dapat menunjukkan gambaran histologi hati yang lebih bagus dibandingkan kelompok kontrol positif Vitamin E pada tikus yang diinduksi rifampisin.
4. Apakah ekstrak etanol biji papaya dapat menurunkan TG organ hati

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui ekstrak etanol biji papaya (EEBP) memiliki efektifitas menurunkan kadarprofile lipid (TG, Total kolesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, VLDL) pada tikus yang diinduksi obat TBC Rifampisin dan INH.
2. Mengetahui jumlah dosis efektif ekstrak etanol biji papaya (EEBP) yang mampu menurunkan kadarprofile lipid (TG, Total kolesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, VLDL) pada tikus yang diinduksi obat TBC Rifampisin dan INH.
3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji papaya (EEBP) terhadap gambaran histologi hepar tikus yang diinduksi obat TBC Rifampisin dan INH.
4. Mengetahui kandungan gizi pada ekstrak etanol biji papaya (EEBP) melalui pemeriksaan Fitokimia.
5. Mengetahui antara Rifampicin dan INH, mana yang lebih toksis dan menyebabkan tingginya lipid profile.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dalam penelitian ini adalah:

1. Pengembangan ekstrak etanol biji papaya (EEBP) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efektifitas menurunkan kadarprofile lipid (TG, Total kolesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, VLDL).
2. Menambah inventaris tanaman obat yang berkhasiat sebagai menurunkan kadarprofile lipid (TG, Total kolesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, VLDL).
3. Pengembangan ekstrak etanol biji papaya (EEBP) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efektifitas menurunkan kadarprofile lipid (TG, Total kolesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, VLDL).
4. Mengetahui kandungan zat gizi ekstrak etanol biji papaya (EEBP) serta dosis efektif untuk dapat mengurangi kadar profile lipid (TG, Total kolesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, VLDL).
5. Mengetahui diantara Rifampicin dan INH, manakah yang lebih toksis dan lebih berpengaruh pada peningkatan kadar profile lipid.
6. Dapat mengetahui perbedaan kadar TG dalam serum dengan kadar TG pada organ hati.