

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hati adalah organ padat terbesar, kelenjar terbesar dan salah satu organ paling vital yang berfungsi sebagai pusat metabolisme nutrisi dan ekskresi metabolit limbah. Fungsi utamanya adalah untuk mengontrol aliran dan keamanan zat yang diserap dari sistem pencernaan sebelum distribusi zat-zat ini ke sistem sirkulasi sistemik. Kehilangan total fungsi hati dapat menyebabkan kematian dalam beberapa menit, menunjukkan betapa pentingnya hati, mengingat hal ini, penelitian ini dilakukan untuk meninjau fisiologi hati dengan tujuan untuk menjaga fungsi hati pada optimalnya. dan menjaga kesehatan yang baik untuk menghindari kerusakan hati seperti hati berlemak, fibrosis hati, sirosis hepatitis serta efek-efek lain yang timbul akibat obat anti kanker (Ozougwu, 2017).

Hati melangsungkan sebagian besar reaksi metabolik dan menjalankan detoksifikasi dengan membuang banyak zat eksogen dan endogen terhadap tubuh yang akan membahayakan jika berakumulasi. Reaksi detoksifikasi dibagi menjadi fase I (oksidasi, hidroksilasi, dan reaksi lain yang diperantarai oleh sitokrom P450 dan fase II (esterifikasi). Fungsi hati sebagai pusat metabolisme obat menyebabkan hati paling berisiko mengalami toksisitas. Berdasarkan laporan FDA (*Food and drug administration*) di Amerika Serikat, terdapat lebih dari 900 jenis obat, toksin dan sediaan herbal yang berpotensi mencederai hati dan 20-40% kasus gagal hati disebabkan oleh obat. Penyakit hati yang diinduksi obat dapat bersifat intrinsik dan idiosinkratik. Reaksi intrinsik terjadi jika obat atau metabolitnya yang merusak hati dapat diprediksi, dapat direproduksi dan bergantung pada dosis, sedangkan reaksi idiosinkratik tidak dapat diprediksi dan tidak dapat direproduksi, serta memiliki angka kejadian yang rendah terhadap individu yang menggunakan obat. Reaksi idiosinkratik dapat berasal dari idiosinkrasi metabolik atau reaksi imunoalergi (Lewis, 2008; Baret *et al* , 2010; Nirmala *et al*, 2012).

Pemanfaatan bahan-bahan alam sebagai obat tradisional telah lama dikembangkan. Hal ini disebabkan masyarakat menyadari efek samping akibat penggunaan oleh obat-obat sintetik lebih besar dibandingkan obat tradisional, cepat meramunya dan mudah memperolehnya (Wijayakusuma, 2005). Oleh karena itu, obat tradisional merupakan bidang yang masih banyak diminati untuk diteliti. Hal ini didasari beberapa hal seperti diperlukannya senyawa-senyawa untuk

mengatasi berbagai penyakit seperti AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome*), kanker termasuk sebagai hepatoprotektif (Armansyah *et al*,2010). Beberapa tanaman obat yang telah diteliti dan diakui bersifat sebagai hepatoprotektif adalah kunyit, sambiloto, temulawak, temu putih, mengkudu, kelopak rosella dan kunyit kuning. Semua tanaman tersebut diketahui mengandung antioksidan yang tinggi, karena antioksidan diperlukan untuk menangkal radikal bebas yang menjadi salah satu penyebab kerusakan hepar (Trisanti *et al*, 2013).

Secara umum efek biologis yang ditimbulkan oleh penggunaan *Anthracycline doksorubicin* yaitu terjadinya apoptosis, nekrosis, dan autofagi (Tacar *et al*, 2013). Mekanisme kerja dari *Doxorubicin* dapat dijelaskan oleh penggunaan *doksorubicin* secara intravena terdistribusi di tubuh dalam waktu 3-5 menit, dan dapat beredar hingga 24-36 jam dalam aliran darah. *Doksorubicin* dan metabolit utama *doksorubicinol* akan diikat oleh protein plasma, kemudian memasuki sel melalui difusi pasif dengan afinitasnya yang tinggi untuk berikatan dengan proteasome sitoplasma. *Doxorubicin* memiliki afinitas yang tinggi pada nuklear DNA (*Deoxyribonucleic acid*) sewaktu melekat pada proteasome (Buchholz *et al*. 2002). Hal tersebut memungkinkan *Doxorubicin* untuk memisahkan diri dari proteasome dan berikatan pada DNA. *Doxorubicin* kemudian melakukan interkalasi/menyisip dan stabil pada replikasi DNA. Kemampuan *Doxorubicin* untuk menyisip tidak hanya pada nuklear DNA tetapi juga pada mitokondria DNA, *Doxorubicin* yang berinteraksi dengan DNA menyebabkan penghambatan biosintesis makromolekul (Minotti *et al*,2004).

Menemukan cara untuk memprediksi dan mencegah hepatotoksisitas dan kanker menjadi yang terpenting dalam bidang kedokteran selama beberapa decade sebelumnya. Metode penilaian resiko telah diterapkan secara luas. Dalam praktek klinis, model resiko mengidentifikasi pasien yang beresiko mengalami kejadian penyakit cedera hati dan keganasan, terapi gaya hidup sehat menyajikan penurunan dalam angka kesakitan dan kematian dari penyakit hati, dengan demikian angka kejadian penyakit kanker turut menurun. Penggunaan bahan makanan alami sebagai pencegahan primer pada penyakit hati seperti sirosis hati dan penyakit kanker perlu diprioritaskan (Hadi *et al*, 2019).

Vitamin E telah diakui sebagai anti aterogenik, anti inflamasi dan anti radikal bebas yang dapat mengurangi efek kerusakan jaringan yang disebabkan oleh stress oksidatif akibat radikal bebas, sehingga vitamin E bermanfaat pada pengobatan penyakit sirosis hati, penyakit saraf, kardiovaskular, dan penyakit ganas seperti tumor dan kanker. Efek hepatoprotektif Vitamin

E adalah dengan melindungi sel dari radikal bebas atau stress oksidatif. Tokotrienol adalah komponen Vitamin E alami selain tokoferol bersifat antioksidan larut lemak yang melindungi membran sel dari kerusakan oksidatif. Tokotrienol dan tokoferol merupakan bahan kombinasi untuk meredam efek radikal bebas, menghambat pertumbuhan kanker, kardioprotektif, dan penuaan dini (Hadi *et al*, 2018).

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L= *Noni*) telah digunakan secara luas sebagai terapi komplementer dan alternative di banyak Negara karena aktivitas antioksidan yang kuat dan manfaat kesehatan yang terbukti. Secara tradisional buah mengkudu digunakan sebagai obat terapeutik untuk berbagai penyakit seperti antibakteri, antitumor, anthelminthic, analgesic, anti inflamasi, imunostimulan, gastritis, penyakit kulit, infeksi pernapasan, gangguan menstruasi dan saluran kemih. Buah mengkudu mengandung senyawa hidrofilik seperti karbohidrat, protein, mineral, vitamin dan sedikit lemak (Mohammad *et al*, 2016), serta kaya akan alkaloid yang dinamakan *xeronin*. Alkaloid ini berguna untuk mengaktifkan enzim-enzim dan mengatur pembentukan protein serta bekerja untuk melawan peradangan yang terjadi di dalam tubuh (Wijayakusuma, 2008). *Xeronin* dibentuk oleh suatu zat yang dinamakan *proxeronin* dan dihasilkan ketika asam lambung yang sedang mencerna buah mengkudu mengubah *proxeronin* sampai menjadi *xeronin* (Assi, 2015). Semua sel yang dimasuki *xeronin* ini akan menjadi aktif, lebih sehat, dan terjadi perbaikan struktur maupun fungsinya (Bangun, 2010). Kebutuhan akan *xeronin* cenderung meningkat jika terdapat masalah kesehatan (baik fisik maupun emosional), infeksi, racun, dan semakin bertambahnya usia. Buah mengkudu juga mengandung *skopoletin* yang berfungsi untuk memperlebar saluran pembuluh darah dan memperlancar peredaran darah serta berkhasiat sebagai anti bakteri, anti alergi dan anti radang Masih banyak tanaman obat lain yang ada di Indonesia dan diketahui mengandung antioksidan, namun efek hepatoprotektifnya belum dibuktikan secara ilmiah, salah satunya adalah tanaman mengkudu(Rukmana, 2010).

Berdasarkan kandungan antioksidan dalam buah mengkudu yang dapat meningkatkan aktivitas glutathione sehingga mendorong peneliti untuk melakukan uji terhadap aktivitas hepatoprotektor ekstrak buah mengkudu terhadap hewan percobaan dengan mengukur parameter biokimia (LFT=*Liver function test*); ALT (*Aspartat transaminase*), AST (*Alanine transaminase*), ALP (*Alkaline phosphatase*), GGT (*Gamma glutamil transferase*), dan melakukan studi histopatologi hepar hewan percobaan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan rumusan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

- a. Apakah ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor.
- b. Berapakah dosis efektif ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) yang mempunyai aktivitas hepatoprotektor.
- c. Apakah ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dapat menurunkan LFT (ALT, AST) pada tikus jantan yang diinduksi doxorubisin.
- d. Apakah ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dapat menunjukkan gambaran histologi hepar yang lebih baik dibandingkan kelompok control positif (Vitamin E) pada tikus yang diinduksi doxorubisin.

1.3 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

- a. Ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor
- b. Dosis tertinggi mempunyai aktivitas hepatoprotektor yang paling baik dari semua dosis yang diberikan.
- c. Ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dapat menurunkan LFT (ALT dan AST) pada tikus jantan yang diinduksi doxorubisin.
- d. Ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dalam semua dosis memberikan gambaran histologi yang normal terhadap degenerasi hidropik, vena sentralis, sinusoid dan hepatosit pada hepar tikus putih jantan yang diinduksi doxorubisin.