

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Indonesia merupakan salah satu negara yang termasuk dalam endemik sedang sampai tinggi hepatitis B (Siswono, 2002). Prevalensi HBsAg pada pasien kanker hati dewasa di kawasan Asia Pasifik seperti Jepang 19%, Taiwan sekitar 75%, dan Indonesia sekitar 50% (Ristianto, 2000). Sekitar hampir 20 tahun terakhir cedera sel hepar oleh bahan-bahan kimia semakin besar, terutama oleh obat-obatan. Pada saat yang sama efek toksik akibat pekerjaan dan domestik, contohnya kloroform, fosfor, karbon tetraklorida (CCl₄), semakin meningkat (Thomson dan Cotton, 1997). Salah satu penyebab hepatitis adalah hepatotoksin. Parasetamol merupakan salah satu jenis hepatotoksin yang memperlihatkan efek toksik nekrosis-hepatik sentrolobular. Namun kehepatotoksikan tersebut lazim pada dosis tinggi, bukan pada kisaran dosis terapi (0,5-1 g, 3-4 kali sehari, oral) (Donatus, 1994).

Pemakaian tanaman obat dalam dekade terakhir ini cenderung meningkat sejalan dengan berkembangnya industri jamu atau obat tradisional, farmasi, kosmetik, makanan, dan minuman (Syukur dan Cheppy, 2005). Pengalaman membuktikan bahwa pengobatan peradangan jaringan hati menggunakan obat-obatan yang berasal dari bahan alam lebih populer dibandingkan dengan obat-obat medis atau kimia. Berbagai penelitian telah berhasil membuktikan bahwa beberapa obat bahan alam sangat efektif untuk digunakan pada kondisi peradangan jaringan hati. Di samping itu, obat yang berasal dari bahan alam ini

relatif lebih aman, murah dan mudah diperoleh, karena dapat disediakan sendiri di rumah dengan proses pembuatan yang sederhana (Usia, 2007). Salah satu tanaman yang telah dipercaya sebagai hepatoprotektor adalah lidah buaya (*Aloe vera* L.) (Woro dkk., 2002).

Lidah buaya adalah salah satu tanaman berkhasiat obat yang dikenal dalam periode yang lama. Hasil penelitian membuktikan bahwa antioksidan yaitu vitamin C, E, dan A, dapat bertindak sebagai hepatoprotektor kemungkinan besar dengan mereduksi stres oksidatif dengan jalur penangkapan senyawa struktur elektrofil yaitu metabolit parasetamol (NAPQI) yang bertindak sebagai hepatotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan hati (Sopandi dkk., 2007). Dari penapisan beberapa ekstrak tanaman obat, ekstrak air lidah buaya dosis 500 mg/kg BB memperlihatkan aktivitas hepatoprotektif paling kuat ($35 \pm 1,7$) U/L menurunkan aktivitas SGPT tikus jantan yang diinduksi D-galaktosamin dan lipopolisakarida (Woro dkk., 2002). Ekstrak etanol 90% daun lidah buaya dosis 250 mg/kgBB dapat menurunkan SGPT ($p < 0,05$), sedangkan pada dosis 500 mg/kgBB signifikan menurunkan SGOT ($p < 0,05$), SGPT ($p < 0,01$), ALP ($p < 0,01$), bilirubin ($p < 0,01$) terhadap tikus jantan yang diinduksi CCl_4 . Tetapi pada pemeriksaan histopatologi, ekstrak etanol *Aloe vera* L. dosis 500 mg/kgBB dan CCl_4 masih menunjukkan inflamasi yang luas, penurunan apoptosis, perubahan mikrovesikular lipid, sehingga menunjukkan bahwa ekstrak etanol *Aloe vera* L. sedikit memberikan perlindungan pada hepatosit terhadap hepatotoksin (Alqasoumi *et al.*, 2008). Penelitian invitro menyebutkan, bahwa ekstrak etanol daun lidah buaya dengan fraksinasi partisi menggunakan heksan menunjukkan

total antioxidant capacity (TAOC) terbesar ($471,300 \pm 0,013$) dengan *phosphomolybdenum method* dan *antioxidant activity coefficient* (AAC) terbesar pada *β -carotene-bleaching methods* (Miladi dan Damak, 2008). Sehingga, peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut apakah fraksi heksan ekstrak etanol daun lidah buaya berefek sebagai hepatoprotektor pada tikus jantan yang telah terlebih dahulu diinduksi parasetamol.

B. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang diperoleh perumusan masalah apakah fraksi heksan ekstrak etanol daun lidah buaya (*Aloe vera* L.) mempunyai efek hepatoprotektif terhadap tikus jantan yang diinduksi parasetamol 2,5 g/kg bb.

C. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektif fraksi heksan ekstrak etanol daun lidah buaya (*Aloe vera* L.) terhadap penurunan kadar GPT-Serum pada tikus jantan yang diinduksi parasetamol 2,5 g/kg bb.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Tanaman lidah buaya

a. Sistematika

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*

Super division : *Spermatophyta*

Kelas	: <i>Liliopsida</i>
Ordo	: <i>Asparagales</i>
Familia	: <i>Asphodelaceae</i>
Genus	: <i>Aloe</i>
Spesies	: <i>Aloe vera</i> L. (Soeryati dkk., 2006)

b. Nama daerah

Di Indonesia tanaman lidah buaya dikenal dengan berbagai nama antara lain, ilat baya (Jawa), letah buaya (Sunda), lidah buaya (Melayu)

c. Nama asing : *Lu hui* (cina) (Hariana dan Arief, 2007)

d. Kandungan kimia

Lidah buaya adalah salah satu tanaman berkhasiat obat yang dikenal dalam periode yang lama. Aloe mengandung glikosida antrakinon (10-30%) terdiri dari aloin (A dan B), mucilago (30%), material lain (16-63%), gula (25%), mukopolisakarida terdiri dari acemannan dan betamannan, asam lemah (kolesterol, kampesterol, β -sitosterol), glikoprotein (aloktin A dan B), enzim terdiri siklooksigenase dan bradikininase, serta komponen lainnya (Ebadi, 2002). Komposisi terbesar dari gel lidah buaya adalah air, yaitu 99,5 %. Nutrien yang terkandung dalam gel lidah buaya terutama terdiri atas karbohidrat, vitamin dan kalsium seperti: kadar air 99,5%; karbohidrat (g) 0,30; kalori (kal) 1,73-2,30; lemak 0,05-0,09 g; protein 0,01-0,06 g; vitamin a 2,00-4,6 iu; vitamin C 0,5-4,2 mg; tiamin 0,003-0,004 mg; riboflavin 0,001-0,002 mg; niasin 0,038-0,040 mg; kalsium 9,920-19,920 mg; besi 0,060-0,320 mg dalam 100 gram daun lidah buaya (Morsy, 1991).

Lidah buaya mempunyai kandungan zat gizi yang diperlukan tubuh dengan cukup lengkap, yaitu vitamin A, B1, B2, B3, B12, C, E, kolin, inositol dan asam folat. Kandungan mineralnya antara lain terdiri dari: kalsium (Ca), magnesium (Mg), potasium (K), sodium (Na), besi (Fe), zinc (Zn), dan kromium (Cr) (Hariana dan Arief, 2007).

2. Hati

a. Fisiologi hati

Hati merupakan organ berbentuk baji dengan berat 1,5 kg pada orang dewasa. Hati terletak pada kavum abdominalis region hipokondrium bagian kanan (Underwood, 1999). Secara mikroanatomik hepar tersusun atas asinus dan lobulus.

- 1) Asinus berpusat pada pembuluh darah aksial, berasal dari arteri hepatica dan vena porta yang berdekatan dengan *traktus portal*. Bagian perifer dibatasi oleh vena hepatica yang mengelilinginya.
- 2) Lobulus berpusat pada venula hepatica terminalis. Bagian perifer dibatasi oleh garis imajiner yang menghubungkannya dengan *traktus portal* yang mengelilinginya.

Hepar terdiri dari lobulus-lobulus, masing-masing dengan struktur serupa dan terdiri dari vena sentralis dan vena hepatica, saluran sinusoid yang dilapisi oleh endotel vaskuler dan sel-sel Kupffer yang merupakan bagian dari sistem limforetikuler. Di antara sinusoid terdapat kolom sel-sel hepar yang tersusun secara teratur dan radier serta meluas ke bagian perifer lobus. Di perifer terdapat beberapa traktus portal, masing-masing mengandung cabang-cabang arteri

hepatika, vena porta dan duktus biliaris intrahepatik, bersama dengan jaringan ikat fibrosa dan limfatik. Duktus biliaris meneruskan aliran dari banyak kanalikuli biliaris antralobuler yang terletak di antara sel-sel hepar (Thomson and Cotton, 1997).

Sel hepar mengandung berbagai enzim, beberapa di antaranya penting untuk diagnostik karena dialirkan ke pembuluh darah. Aktivitasnya dapat diukur sehingga dapat menunjukkan adanya penyakit hati atau tingkat keparahannya. Enzim-enzim tersebut yaitu aspartat aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), γ -glutamiltransferase (γ -GT) (Underwood, 1999).

Hati berfungsi dalam pembentukan dan ekskresi empedu. Selain itu hati juga memegang peranan penting dalam metabolisme tiga bahan makanan yaitu karbohidrat, lemak, dan protein. Fungsi lainnya yaitu metabolisme lemak; penyimpanan vitamin, besi dan tembaga; konjugasi dan ekskresi steroid adrenal dan gonad; mensintesis glukosa, protein, dan lemak (Price dan Wilson, 2005).

b. Hepatotoksin

Hepatotoksin merupakan senyawa yang dapat menyebabkan gangguan pada jaringan hati (Robbin dan Kumar, 1995). Hepatotoksin juga merupakan zat yang mempunyai efek toksik pada hati dengan dosis berlebih atau dalam jangka waktu yang lama (Zimmerman, 1978). Hepatotoksisitas dibagi menjadi 2:

1) Hepatotoksisitas intrinsik (tipe A, dapat diprediksi)

Hepatotoksin intrinsik merupakan hepatotoksin yang dapat diprediksi, tergantung dosis dan melibatkan mayoritas individu yang menggunakan obat dalam jumlah tertentu. Rentang waktu antara mulainya dan timbulnya kerusakan

hati sangat bervariasi (dari beberapa jam sampai beberapa minggu). Salah satu contohnya adalah parasetamol (asetaminofen) menyebabkan nekrosis hati yang dapat diprediksi pada pemberian over dosis (Aslam dkk., 2003).

2). Hepatotoksisitas idiosinkratik (tipe B, tidak dapat diprediksi)

Hepatotoksin idiosinkratik merupakan hepatotoksin yang tidak dapat diprediksi. Hepatotoksin ini terkait dengan hipersensitivitas atau kelainan metabolisme. Respon dari hepatotoksin ini tidak dapat diprediksi dan tidak tergantung pada dosis pemberian. Masa inkubasi toksin ini bervariasi, tetapi biasanya berminggu-minggu atau berbulan-bulan. Contohnya seperti sulfonamid, isoniazid, halotan, dan klorpromazin (Aslam dkk., 2003).

c. Patologi penyakit hati

Hepatitis dapat disebabkan oleh berbagai penyebab seperti virus, bakteri, parasit, obat-obatan, alkohol, cacing, atau gizi buruk (Gunawan, 1991). Hal ini ditunjukkan dengan gejala-gejala seperti demam, mual, muntah, malaise (Soedeman dan Thomas, 1995).

Adapun kerusakan hati yang terjadi akibat parasetamol seperti :

1) Nekrosis hati

Nekrosis hati adalah kematian hepatosit. Hepatosit yang bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Umumnya nekrosis merupakan kerusakan akut. Beberapa zat kimia telah dibuktikan atau dilaporkan menyebabkan nekrosis hati (Lu, 1995). Kematian sel terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma. Tidak ada perubahan ultrastruktural membran yang dapat dideteksi sebelum pecah. Namun ada beberapa perubahan yang mendahului

kematian sel. Perubahan morfologik awal antara lain berupa edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma, dan disagregasi polisom (Lu, 1995).

3. Parasetamol

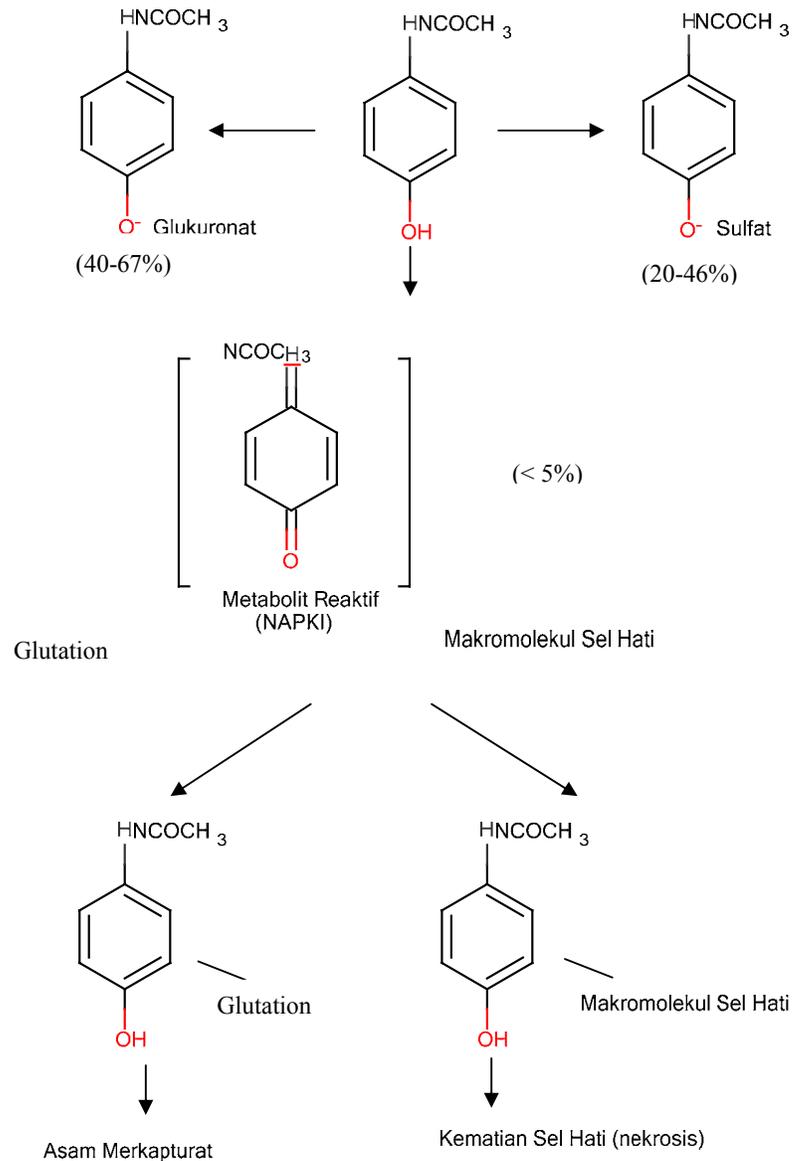
Parasetamol merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1983. Di Indonesia, penggunaan parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik telah menggantikan penggunaan salisilat (Anonim, 1995). Parasetamol merupakan asam lemah, serbuk berwarna putih, rasa agak pahit, dan sukar larut dalam air (Anonim, 1979). Parasetamol *single overdose* memiliki $t_{1/2}$ kurang dari 4 jam (Dart, 1997).

Dua sampai tiga jam setelah pemberian parasetamol timbul gejala mual, muntah, dan sakit perut yang menandai timbulnya nekrosis hati. Gangguan fungsi hati terjadi dalam waktu 24 jam, dan mencapai puncak kurang lebih 48 jam dengan tanda-tanda biokimia yaitu meningkatnya aktivitas enzim serum GOT, GPT, oksibutirat dehidrogenase (HBD), dan laktat dehidrogenase (LDH) (Zimmerman, 1978).

Pada dosis normal, parasetamol masuk ke dalam tubuh akan mengalami biotransformasi di dalam hati dengan mekanisme konjugasi dengan glukuronat sebanyak 40% - 67%, sulfonat 20% - 46%, serta kurang dari 5% nya adalah sistein, berupa metabolit terhidroksilasi dan terdeasetilasi. Hasil reaksi konjugasi ini menghasilkan senyawa yang larut air dan tidak toksik sehingga disekresikan melalui urin. Pada keadaan over dosis, sisa parasetamol akan dibioreformasi oksidatif oleh sitokrom P-450 membentuk suatu metabolit elektrofil N-asetil-*p*-benzokuinonimina (NAPQI) yang bersifat hepatotoksik dan reaktif. NAPQI

kemudian akan bereaksi dengan biomolekul penyusun membran sel hati, seperti fosfolipid dan protein bergugus SH. Detoksifikasi NAPQI diawali oleh konjugasi dengan GSH menjadi asam merkapturat yang bersifat *hydrosoluble non toxic* dan dapat diekskresikan oleh ginjal. Jika laju pembentukan NAPQI lebih dari laju detoksifikasi oleh GSH, maka akan terjadi oksidasi berbagai biomolekul penyusun membran seperti lipid atau gugus SH pada protein (Kavalci, 2002 *cit* Ismeri dkk, 2011).

Proses ini menyebabkan kandungan GSH hati < 30% dari normalnya, sehingga NAPQI berikatan dengan makromolekul protein sel hati membentuk senyawa semikuinon. Senyawa semikuinon akan mereduksi O_2 menjadi O_2^* , yang kemudian membentuk senyawa radikal lagi yang akan mengoksidasi fosfolipid lain secara berantai. Hal ini mengakibatkan kerusakan sel hati sampai timbul nekrosis hati. Aktivitas SGPT meningkat dalam darah disebabkan adanya kerusakan hati yang parah dan disertai nekrosis, sehingga enzim dari mitokondria juga ikut keluar sel. Kerusakan sel hati diawali dengan perubahan permeabilitas membran yang diikuti dengan kematian sel. Pada gangguan sel hati yang ringan maka enzim sitoplasma akan merembes ke dalam serum terutama enzim SGPT. Oleh karena itu, kadar enzim SGPT bersifat khas dan spesifik terhadap kerusakan sel hati sehingga merupakan indikator terbaik sebagai tes dalam menentukan adanya gangguan fungsi hati walaupun dalam derajat ringan (Gibson dan Sket, 1991 *cit* Ismeri dkk, 2011). Mekanisme hepatotoksisitas parasetamol dapat dilihat pada Gambar 1.



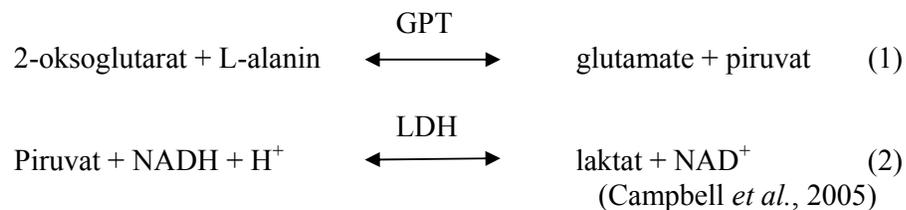
Gambar 1. Mekanisme Hepatotoksisitas Parasetamol (Dart, 2004)

4. SGPT

SGPT (Serum-Glutamat Piruvat Transaminase) atau disebut pula ALT (Alanin Aminotransferase) merupakan indikator yang sering dipergunakan untuk mendiagnosa kerusakan hepatoseluler. SGPT lebih dipilih sebagai indikator

kerusakan hati dari pada SGOT, karena SGPT adalah suatu enzim yang ditemukan terutama pada sel-sel hepar. Sedangkan SGOT adalah enzim yang sebagian besar terdapat dalam otot jantung dan hati; sebagiannya lagi ditemukan dalam otot rangka, ginjal, dan pankreas (Kee, 2001).

Aktivitas SGPT dapat diukur dengan alat spektrofotometer dengan menggunakan metode kinetik GPT-ALAT (Glutamate Piruvat Transaminase-Alanin Amino Transaminase). Serum yang akan dianalisis direaksikan dengan 2-oksoglutarat dan L-alanin dalam larutan buffer. Enzim GPT yang terdapat dalam serum akan mengkatalisis pemindahan gugus amino dari L-alanin ke 2-oksoglutarat (1). Piruvat yang terbentuk dengan adanya NADH dan laktat dehidrogenase diubah menjadi laktat secara enzimatik (2) .



NADH mempunyai serapan pada panjang gelombang 334, 340, 365. Pada pemeriksaan ini spektrofotometer akan mengukur sisa NADH yang tidak bereaksi. Menurunnya serapan menunjukkan bahwa kadar NADH meningkat (Campbell *et al.*, 2005).

5. Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua/hampir semua pelarut diuapkan, dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian sehingga memenuhi baku yang telah ditetapkan

(Anonim, 1995). Kriteria cairan penyari yang baik haruslah memenuhi syarat: murah dan mudah didapat, stabil secara fisika dan kimia, bereaksi netral, tidak menguap dan mudah terbakar, selektif yaitu hanya menarik zat berkhasiat yang dikehendaki, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, dan diperbolehkan oleh peraturan (Anonim, 1986).

Eatnol 70% merupakan campuran dua bahan pelarut yaitu etanol dan air dengan kadar etanol 70% (v/v). Etanol tidak menyebabkan pembengkakan pada membran sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut. Keuntungan lainnya yaitu sifatnya yang mampu mengendapkan albumin dan menghambat kerja enzim. Etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal (Voigt, 1984).

Kandungan kimia tumbuhan digolongkan berdasarkan pada asal biosintesis, sifat kelarutan, dan adanya gugus fungsi tertentu (Harborne, 1987). Oleh karena itu terdapat beberapa pilihan metode penyarian, antara lain: maserasi, *boiling*, *soxhletasi*, *supercritical fluid extraction*, sublimasi, dan destilasi uap (Sarker *et al.*, 2006). Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi.

Maserasi merupakan cara ekstraksi yang paling sederhana (Voigt, 1971). Pada umumnya maserasi dilakukan dengan cara: 10 bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok dimasukkan ke dalam bejana, kemudian dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari sari diserikai, ampas diperas. Ampas ditambah cairan penyari secukupnya diaduk dan diserikai, sehingga diperoleh seluruh sari sebanyak 100 bagian. Bejana ditutup, dibiarkan

ditempat sejuk, terlindung dari cahaya selama 2 hari, kemudian endapan dipisahkan (Anonim, 1986)

6. Heksan

Heksan merupakan cairan jernih, mudah menguap, berbau seperti eter lemah atau bau seperti petroleum. Heksan praktis tidak larut dalam air, larut dalam etanol mutlak, dapat campur dengan eter, dengan kloroform, dengan benzen, dan dengan sebagian besar minyak lemak dan minyak atsiri (Anonim, 1995). Heksan memiliki *boiling point* 69 °C (Sarker *et al.*, 2005).

E. LANDASAN TEORI

Pengujian efek hepatoprotektif (*Aloe vera* L.) telah banyak dilakukan. Penelitian pendahuluan membuktikan antioksidan yang terkandung dalam *Aloe vera* L. yaitu vitamin C, E, dan A dapat bertindak sebagai hepatoprotektor dengan mereduksi stres oksidatif dengan jalur penangkapan senyawa struktur elektrofil yaitu metabolit parasetamol (NAPQI) yang bertindak sebagai hepatotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan hati (Sopandi dkk., 2007). Dari penapisan beberapa ekstrak tanaman obat, ekstrak air lidah buaya dosis 500 mg/kgBB memperlihatkan aktivitas hepatoprotektif paling kuat dengan ($35 \pm 1,7$) U/L menurunkan aktivitas SGPT tikus jantan yang diinduksi D-galaktosamin dan lipopolisakarida (Woro dkk., 2002). Penelitian lain menyebutkan bahwa ekstrak etanol 90% daun lidah buaya dosis 250 mg/kgBB dapat menurunkan SGPT (22%, $p < 0,05$), sedangkan pada dosis 500 mg/kgBB signifikan menurunkan SGOT ($p < 0,05$), SGPT ($p < 0,01$), ALP ($p < 0,01$), bilirubin ($p < 0,01$) terhadap tikus jantan

yang diinduksi CCl₄. Tetapi pada pemeriksaan histopatologi, ekstrak etanol *Aloe vera* L. dosis 500 mg/kgBB dan CCl₄ masih menunjukkan inflamasi yang luas, penurunan apoptosis, perubahan mikrovesikular lipid, sehingga menunjukkan bahwa ekstrak etanol *Aloe vera* L. sedikit memberikan perlindungan pada hepatosit terhadap hepatotoksin (Alqasoumi *et al.*, 2008). Penelitian *invitro* menyebutkan, bahwa ekstrak etanol daun lidah buaya yang difraksinasi partisi menggunakan heksan menunjukkan *total antioxidant capacity* (TAOC) terbesar ($471,300 \pm 0,013$) dengan *phosphomolybdenum method* dan *antioxidant activity coefficient* (AAC) terbesar pada *β -carotene-bleaching methods* (Miladi dan Damak, 2008).

F. HIPOTESIS

Fraksi heksan ekstrak etanol *Aloe vera* L. memiliki efek hepatoprotektif terhadap tikus jantan yang diinduksi parasetamol.