

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Hati adalah organ metabolisme terbesar dalam tubuh, dengan berat rata-rata sekitar 1.500 gram atau 2% dari berat badan orang dewasa normal (Price dan Wilson, 2005). Hati terlibat dalam sintesis, penyimpanan dan metabolisme banyak senyawa endogen dan klirens senyawa eksogen, termasuk obat dan toksin yang lain dari tubuh (Aslam, dkk., 2003).

Kerusakan hati dapat disebabkan antara lain oleh obat, berbagai senyawa kimia lain, dan virus, seperti virus hepatitis B dan C (Underwood, 1999). Kasus kerusakan hati yang disebabkan oleh obat hanya kurang lebih 2% dari seluruh penyakit hati. Meskipun angka tersebut relatif rendah, tetapi angka kefatalan penyakit ini memiliki dampak besar bagi berbagai fungsi hati sehingga memungkinkan berkembangnya komplikasi penyakit (Fadlie dan Hendra, 2004). Hepatotoksin adalah senyawa yang dapat menyebabkan gangguan pada jaringan hati (Robbins dan Kumar, 1995). Hepatotoksin dapat menyebabkan kerusakan hati akut, sub kronik, dan kronik (Zimmerman, 1978). Salah satu obat yang dapat menyebabkan masalah pada hati adalah parasetamol (asetaminofen) (Aslam, dkk., 2003).

Salah satu tanaman obat yang dapat digunakan sebagai hepatoprotektor adalah bunga rosella yang dalam bahasa Latin disebut *Hibiscus sabdariffa* Linn dari famili *Malvaceae*. Bunga rosella mengandung asam organik, polisakarida, dan flavonoid (Syukur, 2005). Adanya antioksidan rosella seperti gossipetin, antosianin, dan

flavonoid memberikan perlindungan terhadap berbagai penyakit degeneratif seperti Jantung Koroner, Kanker, Diabetes Melitus, Gangguan Hati, dan Katarak (Fitriani , 2008). Maka tidak menutup kemungkinan senyawa flavonoid yang terkandung dalam bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*. Linn) yang diduga berkhasiat sebagai hepatoprotektor.

Pada umumnya di masyarakat bunga rosella disajikan dengan cara diseduh dengan air hangat menyerupai teh. Dalam dunia farmasi penyajian tersebut dikenal dengan sediaan infusa. Berdasarkan latar belakang tersebut maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui efek hepatoprotektif infusa bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) pada tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan permasalahan apakah infusa bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) mempunyai efek hepatoprotektif terhadap hati tikus jantan yang diinduksi parasetamol?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektif infusa bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) pada tikus jantan yang diinduksi parasetamol.

## D. Tinjauan Pustaka

### 1. Tanaman Rosella

#### a. Sistematika

Divisi : *Spermatophyta*

Sub Divisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledoneae*

Bangsa : *Malvales*

Suku : *Malvaceae*

Marga : *Hibiscus*

Jenis : *Hibiscus sabdariffa* Linn (Widyanto dan Anne, 2009)

#### b. Nama Asing

Rozelle (Inggris), Karkade (Afrika Utara), Carcade (Afrika Tenggara),  
Gongura (Indian) (Mahadevan, *et.al.*, 2008).

#### c. Kandungan Kimia

Berbagai kandungan yang terdapat dalam tanaman rosella membuatnya populer sebagai tanaman obat tradisional. Bunga rosella mengandung asam organik, polisakarida, dan flavonoid (Syukur dan Cheppy, 2005). Kelopak bunga rosella juga mengandung vitamin C, gosipetin, antosianin, glukosida hibisin, fosfor, 5 besi, asam organik, asam amino essensial (lisin dan arginin), polisakarida, dan omega-3 (Widyanto dan Anne, 2009).

#### d. Khasiat

Khasiat bunga ini sebagai obat hipertensi, penyakit degeneratif, kolesterol, TBC, katarak, osteoporosis, kanker, tumor ganas, pecandu narkoba, menurunkan

tekanan darah, memperlancar peredaran darah, anti bakteri, antipasmodik, dan anthelmitik (Syukur dan Cheppy, 2005). Kelopak bunga, daun, dan bijinya berkhasiat untuk melancarkan air seni, antisariawan, dan pereda nyeri. Kelopak bunga rosella mempunyai efek farmakologis yang cukup lengkap, seperti diuretik, antelmintik, antibakteri, antiseptik, antiradang, menurunkan panas, mencegah gangguan jantung, kanker darah, dan menstimulus gerak peristaltik usus. Daunnya dapat mengobati pematangan bisul dan melembutkan kulit (Widyanto dan Anne, 2009).

## **2. Flavonoid**

Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon (Robinson, 1991). Flavonoid merupakan antioksidan yang potensial untuk mencegah pembentukan radikal bebas (Hernani, 2005). Flavonoid terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk daun, akar kayu, kulit, tepung sari, nektar bunga, buah huni dan biji. Penyebaran jenis flavonoid pada golongan tumbuhan yang terbesar terdapat pada Angiospermae (Markham, 1988).

Karena mempunyai sejumlah gugus hidroksil yang tak tersulih, atau suatu gula, flavonoid merupakan senyawa polar yang umumnya larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetil-sulfoksida, dimetilformamida, serta air (Markham, 1988).

Flavonoid dapat digunakan sebagai pelindung mukosa lambung, antioksidan, dan mengobati gangguan fungsi hati (Robinson, 1991). Fungsi polifenol sebagai penangkap dan pengikat radikal bebas dari rusaknya ion-ion logam. Kelompok tersebut sangat mudah larut dalam air dan lemak, serta dapat bereaksi dengan dengan

vitamin C dan E. Kelompok-kelompok senyawa fenolik terdiri dari asam-asam fenolat dan flavonoid (Hernani dan Raharjo, 2006).

### **3. Penyakit Hati**

Hati merupakan organ terbesar yang sangat penting untuk pertahanan hidup dan berperan hampir dalam setiap fungsi metabolik tubuh. Fungsi hati antara lain untuk pembentukan dan ekskresi empedu. Empedu dibentuk di dalam hati dan sekitar 1 liter empedu diekskresikan oleh hati dalam sehari. Disamping menghasilkan energi dan tenaga, hati memiliki peranan penting pada metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, selain itu juga berperan dalam pertahanan tubuh, baik berupa detoksifikasi maupun fungsi perlindungan. Detoksifikasi dilakukan dengan berbagai proses yang dilakukan oleh enzim-enzim di hati terhadap zat-zat beracun. Fungsi perlindungan dilakukan oleh *sel Kupffer* yang berada dalam dinding *sinusoid* (Price and Wilson, 2005). Sel-sel hati sering sekali mengalami kerusakan. Kerusakan hati akibat infeksi, obat ataupun virus dapat menyebabkan kerusakan menetap pada sel-sel hati yang berakibat pada peradangan (hepatitis) ataupun kematian sel-sel hati (nekrosis) (Underwood, 2004).

Penyebab cedera hepar akut antara lain virus, alkohol, obat-obatan, dan obstruksi saluran empedu (Underwood, 1999). Banyak obat yang diduga mengakibatkan masalah pada hati, dan spektrum hepatotoksisitas akibat obat sangatlah luas (Aslam, dkk., 2003). Hepatotoksin dapat menyebabkan gangguan pada jaringan hati, biasanya senyawa ini tergantung pada dosis pemberian, interval waktu pemberian yang singkat antara metabolisme obat dan reaksi melawan, dan

kemampuan untuk menimbulkan perubahan yang sama seperti pada hewan uji (Robbins dan Kumar, 1995).

#### **4. Hepatotoksin**

Hepatotoksin adalah senyawa yang dapat menyebabkan gangguan pada jaringan hati (Robbins dan Kumar, 1995). Kerusakan hati akibat obat termasuk relatif jarang, namun jika terjadi akan mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang bermakna. Banyak obat yang diduga mengakibatkan masalah pada hati, dan spektrum hepatotoksisitas akibat obat sangatlah luas. Rentang spektrum ini dapat dimulai dari perubahan reversibel yang asimtomatis pada tes fungsi hati sampai dengan nekrosis hati akut yang fatal, tetapi yang paling sering terjadi adalah jaundice dan hepatitis.

Hepatotoksisitas, dibagi menjadi 2:

##### **a. 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).

##### **b. Hepatotoksisitas idiosinkratik (tipe B, tidak dapat diprediksi)**

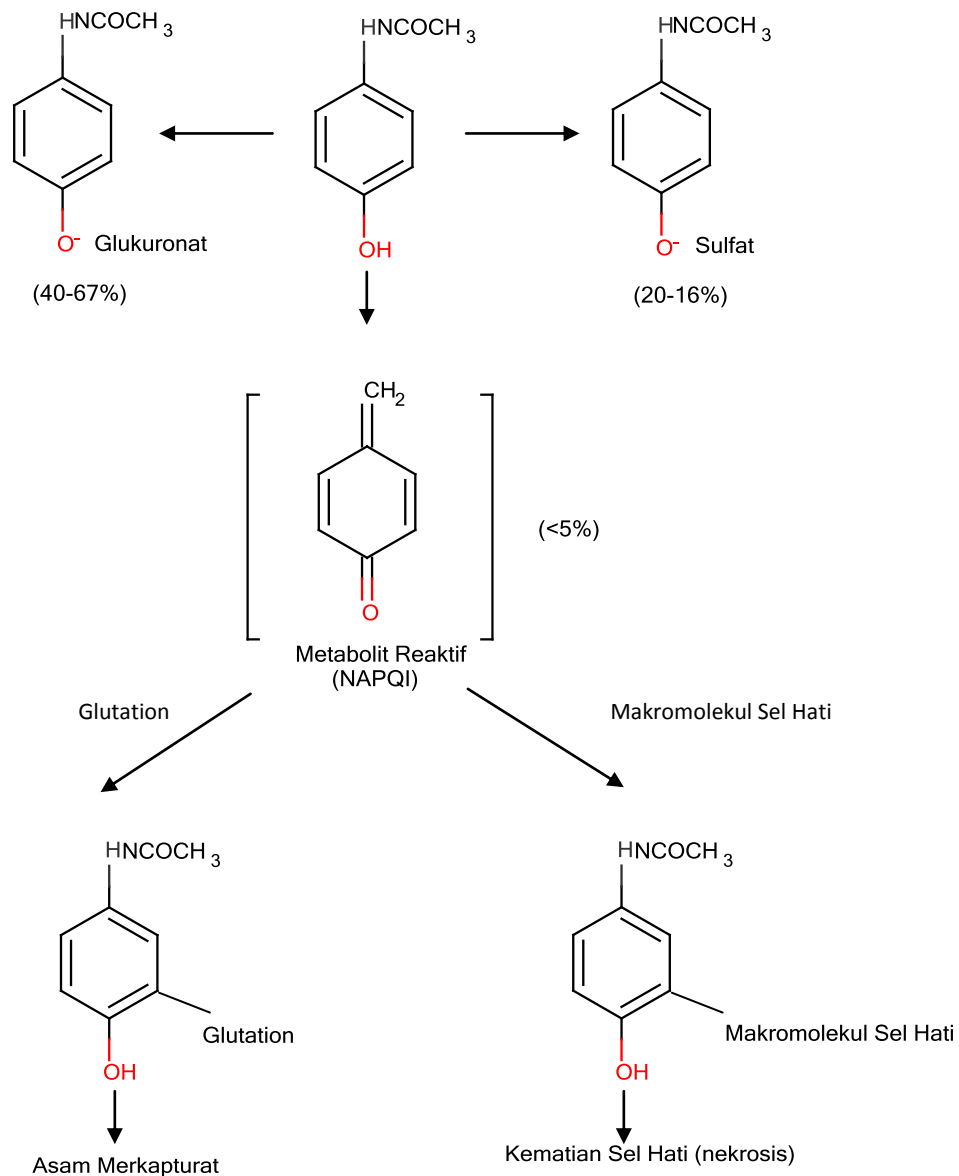
Hepatotoksin idiosinkratik merupakan hepatotoksin yang tidak dapat diprediksi. Hepatotoksin ini terkait dengan hipersensitivitas atau kelainan metabolisme. Respon dari hepatotoksin ini tidak dapat diprediksi dan tidak tergantung pada dosis pemberian. Masa inkubasi toksin ini bervariasi, tetapi biasanya

berminggu-minggu atau berbulan-bulan. Contohnya seperti sulfonamid, isoniazid, halotan dan klorpromazin (Aslam dkk., 2003).

## **5. Parasetamol**

Asetaminofen (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). Namun, penggunaannya tetap harus dengan hati-hati, karena dosis 6-12 gram sudah dapat merusak hati secara fatal (Tjay dkk., 1987). Pada over dosis akut, kemungkinan dapat terjadi nekrosis hepatik fatal atau tubuli renal, tetapi bukti klinis dan laboratorium mengenai keracunan, kemungkinan baru muncul setelah beberapa hari. Hepatitis toksik juga dapat terjadi pada pemakaian jangka panjang 5-8 g/hari selama beberapa minggu atau 3-4 g/hari selama satu tahun (Anonim, 2005).

Parasetamol, dapat menyebabkan kerusakan pada hati karena di hati, oleh enzim sitokrom p-450, akan diubah menjadi suatu metabolit aktif yang bersifat toksik, yaitu NAPQI (N-asetil-p-benzokuinonimia) (Gestanovia dan Hendra, 2004).



**Gambar 1. Mekanisme Hepatotoksisitas Parasetamol (Dart, 2004)**

Pada dosis terapi, 5-15% parasetamol biasanya akan diubah oleh sitokrom P450 menjadi metabolit yang sangat reaktif, N-asetil-p-benzoquinoneimine (NAPQI). Biasanya NAPQI secara cepat didetoksifikasi oleh cadangan glutathion sel. Glutathion dalam bentuk pereduksi aktifnya mengandung gugus sulfenil yang akan berikatan dengan NAPQI. Reaksi tersebut menghasilkan pembentukan konjugat sistein dan asam merkapturat yang akan diekskresikan dalam urin. Pada saat keracunan



parasetamol, jumlah dan kecepatan pembentukan NAPQI dapat melebihi kemampuan hepar untuk mengisi kembali persediaan cadangan glutathion (Chan *et al.*,1994). Deplesi glutathion mengakibatkan NAPQI bebas berikatan secara kovalen dengan gugus sistein pada protein. Target utamanya adalah protein mitokondria, yang mengakibatkan kerusakan produksi ATP (energi). Disfungsi mitokondria juga akan menghasilkan reaktif oksigen spesies (ROS) yaitu superoksida/O<sub>2</sub> - dan reaktif nitrogen spesies (RNS) yaitu peroksinitrit (Grypioti, 2006), yang mengakibatkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas (Handajani, 2008). Jenis kerusakan hati karena keracunan parasetamol adalah nekrosis sel hati, yang ditandai dengan pembengkakan sel, kebocoran membran plasma, disintegrasi nukleus, dan masuknya sel-sel radang (Treinen dan Moslen, 2003).

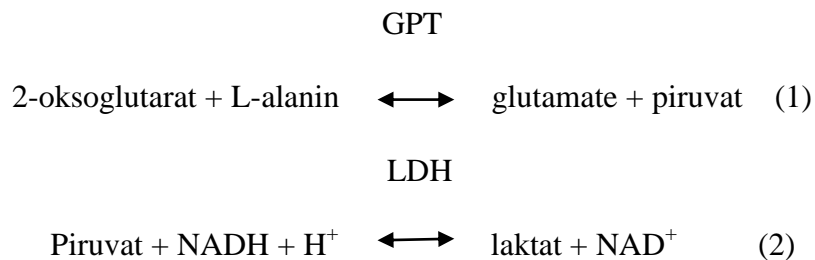
#### **6. SGPT (*Serum Glutamat Piruvat Transaminase*)**

Dua transaminase yang sering digunakan dalam menilai penyakit hati adalah *Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamat Piruvat Transaminase* (SGPT). Peningkatan aktivitas transaminase dalam serum disebabkan oleh sel-sel yang kaya akan transaminase mengalami nekrosis atau hancur. Kenaikan enzim tersebut meliputi kerusakan sel-sel hati oleh virus, obat-obatan, atau toksin yang menyebabkan hepatitis dan penyakit hati yang disebabkan oleh alkohol (Husadha, 1996).

Diantara 2 enzim tersebut, pemeriksaan SGPT merupakan indikator yang spesifik terhadap tes fungsi hati sebab enzim GPT sumber utamanya di hati

sedangkan enzim GOT banyak terdapat pada jaringan terutama jantung, otot rangka, ginjal dan otak (Wilson, *et.al.*, 1993).

Aktivitas GPT serum dapat diukur secara kuantitas dengan alat fotometer dan menggunakan metode kinetik GPT-ALAT (*Glutamat Piruvat Transaminase-Alanin Amino Transaminase*). Serum yang akan dianalisis direaksikan dengan 2-oksoglutarat dan L-alanin dalam larutan buffer. Enzim GPT yang terdapat pada serum akan mengkatalisis pemindahan gugus amino dari L-alanin ke 2-oksoglutarat sesuai dengan persamaan (1). Piruvat yang terbentuk oleh NADH dengan adanya *laktat dehidrogenase* (LDH), diubah secara enzimatik menjadi laktat seperti tampak pada persamaan (2)



NADH mempunyai serapan pada panjang gelombang 334, 340 dan 365 nm. Pada pemeriksaan ini akan mengukur sisa NADH yang tidak bereaksi. Menurunnya serapan menunjukkan bahwa NADH meningkat. Penggunaan NADH sebanding dengan aktivitas GPT (Campbell, *et.al.*, 2005).

### E. Landasan Teori

Pengujian efek hepatoprotektif terhadap bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian pendahulu oleh Mahadevan, *et.al.*, (2008) menunjukkan bahwa ekstrak air-etanol (1:1) bunga rosella menunjukkan penurunan yang signifikan dari lipid peroksidasi oleh hati yang terinduksi CCl<sub>4</sub>.

## **F. Hipotesis**

Penelitian ini bersifat eksploratif. Dari penelitian ini diharapkan akan memperoleh informasi ilmiah mengenai kemungkinan infusa bunga rosella dapat menurunkan kadar SGPT darah tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.