

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepar merupakan organ yang penting dalam proses metabolisme makanan dan obat di dalam tubuh. Selain itu organ ini juga berfungsi dalam mekanisme homeostasis terutama dalam keseimbangan glukosa. Bila fungsi hepar ini terganggu maka proses metabolisme dan homeostasis glukosa juga akan terganggu. Gangguan yang dapat terjadi pada hepar adalah inflamasi kronis, hepatitis, dan sirosis. Gangguan tersebut dapat disebabkan oleh senyawa eksogen seperti makanan maupun obat-obatan yang memiliki efek samping hepatotoksik (Ansari and Jamil, 2011).

Drug Induced Liver Injury (DILI) merupakan suatu keadaan yang diinduksi obat-obatan yang menyebabkan kerusakan pada hepar karena efek samping dari obat tersebut. DILI dapat didiagnosa dengan beberapa ketentuan yaitu: mula kerja obat, tanda-tanda klinis, harapan sembuh, faktor risiko spesifik, eksklusi dari diagnosis lain, laporan mengenai kejadian hepatotoksitas dari obat yang dimaksud, dan dari hasil biopsi hepar. Beberapa gejala dari DILI adalah lemas, mual, nyeri perut, demam, urin berwarna teh, *jaundice*, dan *pruritus* (Fontana *et al.*, 2010).

Faktor risiko mengalami DILI adalah usia, jenis kelamin, ras, alkohol, kebiasaan merokok, dan genetik. Salah satu golongan obat yang diketahui dapat menyebabkan DILI adalah obat anti tuberkulosis (OAT) (Fontana *et al.*, 2010). Isoniazid, rifampin, dan pirazinamid merupakan terapi lini pertama untuk penyakit tuberkulosis (TB). Kombinasi ketiga obat TB tersebut dapat menghasilkan efek

hepatotoksik. Sebuah penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa frekuensi timbulnya hepatitis pada pengobatan dengan isoniazid, rifampin atau kombinasi keduanya adalah sebesar 0,6 %; 1,1 %; dan 2,6 % (Kumar *et al.*, 2010).

Prevalensi penduduk Indonesia yang mengonsumsi OAT dapat dilihat dari prevalensi diagnosis TB paru. Prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan tahun 2013 adalah 0,4 %. Lima provinsi dengan TB paru tertinggi adalah Jawa Barat (0,7%), Papua (0,6%), Jakarta (0,6%), Gorontalo (0,5%), Banten (0,4%), dan Papua Barat (0,4%) (Risksdas, 2013).

Dalam algoritma pengobatan tuberkulosis yang dikeluarkan oleh WHO, jika terdapat efek samping berupa *jaundice* atau kerusakan hepar lainnya yang disebabkan oleh isoniazid, rifampin, dan pirazinamid maka semua pengobatan TB dihentikan terlebih dahulu sambil dievaluasi fungsi heparinya. Pengobatan TB dilanjutkan kembali jika fungsi hepar sudah membaik yang ditandai dengan hasil biokimia hepar yang mendekati nilai normal (WHO, 2010).

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan No. 364 tahun 2009 tentang Pedoman Penanggulangan Tuberkulosis, pemberian OAT pada pasien TB dengan hepatitis akut, dan atau klinis ikterik, ditunda sampai hepatitis akutnya mengalami penyembuhan. Pada keadaan dimana pengobatan TB sangat diperlukan dapat diberikan streptomisin (S) dan Etambutol (E) maksimal 3 bulan sampai hepatitisnya sembuh dan dilanjutkan dengan Rifampin (R), serta Isoniasid (H) selama 6 bulan. Pada pasien TB dengan kelainan hepar kronik, dianjurkan pemeriksaan biokimia hepar sebelum pengobatan TB. Jika AST/SGOT dan ALT/SGPT meningkat lebih dari 3 kali nilai normal, OAT tidak diberikan dan bila telah dalam pengobatan, harus dihentikan sementara waktu.

Jika peningkatannya kurang dari 3 kali nilai normal, pengobatan dapat dilaksanakan atau diteruskan dengan pengawasan ketat.

Saat ini sudah ada tanaman herbal yang berfungsi sebagai hepatoprotektif yaitu *Curcuma xanthorrhiza* yang biasa disebut dengan temulawak. Selain itu tanaman lain yang menurut etnomedisinal di beberapa negara Asia memiliki fungsi sebagai hepatoprotektor adalah *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. yang biasa disebut dengan semanggi gunung. Semanggi gunung merupakan tanaman yang mudah dipelihara karena dapat tumbuh subur di tempat lembab yang terbuka maupun teduh seperti di tanah pertanian, lapangan rumput, tepi sungai, dan kebun (Hariana, 2006). Menurut salah satu penelitian etnomedisinal di India, hasil dekokta dari tanaman *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. digunakan sebagai pengobatan sirosis, hepatitis, dan *jaundice* (Srivastava *et al.*, 2012). Semanggi gunung mengandung senyawa asiaticosida, madekasida, dan asam klorogenik (Maulidiani *et al.*, 2011).

Asiaticosida merupakan senyawa aktif yang terdapat pada semanggi gunung. Dari segi farmakodinamik dilaporkan bahwa asiaticosida secara efektif dapat menurunkan kadar HbsAg/HbeAg, HBV DNA ekstraselular, dan transkripsi DNA virus tanpa adanya tanda toksisitas. Analisis dari kadar ALT/AST dan patologi hepar juga mengalami perbaikan karena asiaticosida dapat mengurangi kerusakan hepar (Huang *et al.*, 2013). Dalam sebuah penelitian yang memakai tikus sebagai hewan cobanya, didapatkan hasil bahwa pada dosis asiaticosida sebesar 5, 10, dan 20 mg/kgBB/hari dapat berperan sebagai hepatoprotektor dengan cara menurunkan kadar *aminotransferase*, apoptosis sel hepar, dan memperbaiki patologi dari hepar (Zhang *et al.*, 2010).

Adanya gangguan hepar dapat diidentifikasi dari beberapa parameter. Parameter-parameter tersebut adalah biokimia hepar, apoptosis sel hepar, dan histopatologi hepar. Parameter biokimia hepar merupakan parameter yang paling sering digunakan untuk mengidentifikasi fungsi hepar. Abnormalitas uji biokimia hepar seperti peningkatan pada kadar enzim *alanin aminotransferase* (ALT), *aspartat aminotransferase* (AST), *alkaline phosphatase* (ALP), dan bilirubin akan terjadi pada hepar yang sudah mengalami gangguan. Rasio antara nilai ALT dengan ALP yaitu (ALT/ULN) dibagi dengan (ALP/ULN) dapat menyatakan adanya abnormalitas biokimia hepar. Jika nilai dari rasio tersebut ≥ 5 menunjukkan kerusakan sel hepar dan ≤ 2 menunjukkan *cholestatic injury* (Fontana *et al.*, 2010).

Bilirubin diikat oleh albumin plasma kemudian dibawa ke hepar untuk dimetabolisme menjadi bentuk yang lebih polar yang biasa disebut dengan bilirubin terkonjugasi atau bilirubin direk. Bilirubin yang terkonjugasi akan diekskresi ke saluran empedu. Jika terjadi gangguan hepar maka jumlah bilirubin yang tidak terkonjugasi atau bilirubin indirek akan meningkat. Tingkat keparahan DILI dapat dibedakan menjadi 3 kategori yaitu ringan, sedang, dan berat. Salah satu kriteria yang menentukan kategori tersebut adalah nilai total serum bilirubin. Kategori ringan menunjukkan total serum bilirubin $< 2,5$ mg/dL. Kategori sedang menunjukkan total serum bilirubin $\geq 2,5$ mg/dL sedangkan untuk kategori berat menunjukkan total serum bilirubin $\geq 2,5$ mg/dL dan disertai dengan kegagalan fungsi hepar serta organ lainnya (Fontana *et al.*, 2010).

Pemberian ekstrak semanggi gunung dapat menjadi salah satu pilihan untuk mengurangi efek samping dari penggunaan OAT pada pasien TB karena ekstrak ini mengandung asiatikosida yang berfungsi sebagai hepatoprotektor.

Oleh karena itu, diharapkan dengan pemberian ekstrak semanggi gunung yang mengandung asiaticosida dosis 5, 10, dan 20 mg/kgBB/hari, terjadi penurunan kadar ALT, AST, ALP, dan bilirubin yang menunjukkan fungsi hepar mengalami perbaikan, sehingga pengobatan OAT dapat dilanjutkan karena efek samping hepatotoksik dapat diminimalisasi oleh asiaticosida yang terkandung dalam ekstrak semanggi gunung.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimanakah pengaruh ekstrak semanggi gunung yang mengandung asiaticosida dosis 5, 10, dan 20 mg/kgBB per hari terhadap kadar AST, ALT, ALP, dan bilirubin?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui adanya pengaruh ekstrak semanggi gunung yang mengandung asiaticosida dosis 5, 10, dan 20 mg/kgBB per hari terhadap kadar AST, ALT, ALP, dan bilirubin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini dapat memberikan tinjauan ilmiah mengenai pengaruh asiaticosida dalam ekstrak semanggi gunung terhadap kadar AST, ALT, ALP, dan bilirubin pada tikus wistar jantan yang diinduksi obat anti tuberkulosis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memacu penelitian lain terhadap semanggi gunung dan mengembangkan ekstrak semanggi gunung sebagai salah satu alternatif hepatoprotektor.

