

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hepar merupakan organ terbesar di dalam tubuh yang menjalankan banyak fungsi vital seperti mengeliminasi eritrosit yang tua atau rusak dari darah, memproduksi empedu, faktor koagulasi, menyimpan vitamin, mineral, lemak dan glukosa (mempertahankan homeostasis metabolisme tubuh). Tugas paling penting dari hepar adalah untuk memfilter substansi toksik dari dalam tubuh (fungsi detoksikasi) seperti alkohol, obat kemoterapi, antibiotik dan toksikan serta ekskresi produk sisa beserta polutan ke dalam empedu. Kerusakan hepar terjadi jika akumulasi dari toksik lebih cepat dibandingkan dengan kemampuan metabolisme hepar (Bigoniya *et al.*, 2009).

Gangguan hepar merupakan salah satu penyakit dengan frekuensi serta memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi di dunia (Vinoth *et al.*, 2009). Kerusakan hepar yang disebabkan oleh xenobiotik ataupun penggunaan obat-obatan mampu menginduksi kerusakan hepar (*drug-induced liver injury*) berupa steatosis (Hai *et al.*, 2011; Begriche *et al.*, 2011). Steatosis merupakan tipe kerusakan hepar dengan manifestasi akumulasi trigliserida yang selanjutnya akan membentuk salah satu dari kedua bentuk steatosis yaitu perlemakan hepar dengan droplet kecil (mikrovesikular) atau droplet besar (makrovesikular). Obat-obatan seperti aspirin, ketoprofen dan tetrasiklin dapat menyebabkan terbentuknya mikrovesikular steatosis, sedangkan acetaminophen dan methotrexate dapat menyebabkan terbentuknya

makrovesikular steatosis (Singh *et al.*, 2011). Akumulasi trigliserida di dalam sitosol hepatosit (steatosis) merupakan komplikasi utama yang berkaitan dengan adanya obesitas, resistan insulin, alkohol serta penyakit *non-alcoholic fatty liver*. Hal ini dapat terjadi dikarenakan meningkatnya lipogenesis dan menurunnya  $\beta$ -oksidasi yang diikuti oleh lipid peroksidasi dan disfungsi mitokondria. Steatosis dapat berkembang menjadi sirosis atau bahkan menjadi fibrosis jika tidak diberi pengobatan (Chang *et al.*, 2013). Kondisi yang sama dapat dialami pada kucing dengan penyakit *Feline Hepatic Lipidosis* (FHL) dimana dikarakteristikan oleh adanya hepatic steatosis yang berhubungan dengan obesitas dan kekurusan. Prevalensi kejadian FHL ini biasanya sering terjadi pada kucing usia sedang (Spoelman and Favier, 2014).

Senyawa yang mampu menginduksi kerusakan hepar adalah  $\text{CCl}_4$ .  $\text{CCl}_4$  digunakan sebagai agen hepatotoksik pada hewan coba untuk mempelajari efek terapi tanaman obat terhadap kerusakan hepar dan umumnya digunakan untuk menginduksi radikal bebas yang menyebabkan kerusakan hepar. Pemberian  $\text{CCl}_4$  dengan dosis tinggi menimbulkan perlemakan hepar (steatosis) akibat pembentukan radikal bebas. Terbentuknya radikal bebas akibat lipid peroksidasi dari hasil metabolisme  $\text{CCl}_4$  oleh sitokrom P450 ini dapat menyerang dan merusak *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) di membran biologis kemudian membentuk malondialdehid (MDA). Produk aldehid ini digunakan sebagai penanda tingkat stres oksidatif pada suatu sel (Nair *et al.*, 2008; Del *et al.*, 2005). Stres oksidatif mengganggu permeabilitas membran mitokondria dan retikulum endoplasma yang menyebabkan sekresi lipoprotein

serta proses  $\beta$ -oksidasi menurun sehingga menimbulkan akumulasi trigliserida di dalam hepatosit. Hal tersebut berakibat pada kerusakan sel mengakibatkan akumulasi trigliserida di dalam hepar meningkat (hepatik steatosis) (Adewale *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2012; Mir *et al.*, 2010; Chang *et al.*, 2013).

Pengukuran kadar zat yang terkandung dalam darah membantu dalam mendeteksi awal terjadinya hepatotoksisitas. Produk dari hepatotoksik sangatlah luas dan bervariasi dilihat dari indikator klinis dan histopatologi dari kerusakan hepar. Kerusakan hepar dapat didiagnosa menggunakan marker biokimia salah satunya adalah bilirubin total. Peningkatan kadar enzim dalam serum diambil sebagai indikator yang relevan pada toksisitas hepar sebagai mana peningkatan kadar bilirubin total dan bilirubin terkonjugasi merupakan pengukuran untuk menentukan keseluruhan fungsi hepar (Singh *et al.*, 2011). Adanya induksi dari karbon tetraklorida, kadar bilirubin total mengalami peningkatan yang sangat signifikan. Kadar bilirubin dalam serum merupakan salah satu tes yang paling bagus untuk mengetahui fungsi hepar (Bigoniya *et al.*, 2009).

Obat-obatan herbal banyak dikembangkan sebagai alternatif untuk terapi penyakit gangguan hepar (Shen *et al.*, 2009). Obat herbal lebih dikenal di seluruh dunia dengan efek samping yang minimal dibandingkan dengan obat sintesis (Srivastava *et al.*, 2006).

Kebanyakan tanaman obat dan rempah-rempah umumnya digunakan dalam penambah rasa makanan dimana terkandung komponen fenol yang telah dilaporkan bahwa mempunyai aktivitas antioksidan yang bagus. Antioksidan

alami yang terkandung di dalam obat-obatan herbal dan rempah-rempah yang bertanggung jawab dalam menghambat atau mencegah gangguan dari stres oksidatif (Bhatti *et al.*, 2010). Kapulaga hijau (*Elettaria cardamomum*) merupakan salah satu rempah-rempah yang tersebar secara luas di dunia dimana mengandung *free radical scavenger* seperti polifenol, flavonoid dan komponen fenol. Aktivitas dari *free radical scavenger* yang terkandung dalam kapulaga hijau (*Elettaria cardamomum*) memiliki komponen terbesar berupa *1,8-cineol oil*, *α-terpineol* dan *protocatechualdehyde* yang mempunyai potensi sebagai antioksidan alami (Amma *et al.*, 2010; Darwish and Azime, 2012).

Aktivitas antioksidan sebagai mekanisme penting yang terdapat dalam tanaman obat yang digunakan sebagai pengobatan penyakit hepar. Penelitian terfokus pada proses ekstraksi antioksidan dengan efisiensi tinggi dan potensi toksisitas rendah daripada antioksidan sintetis seperti BHT, BHA dan TBHQ yang tersedia saat ini (Mir *et al.*, 2010; Sayuti dan Yenrina, 2015). Kerja antioksidan seluler dalam tubuh dibantu oleh sejumlah antioksidan yang berasal dari makanan yang dikonsumsi. Antioksidan berperan penting dalam melawan intoksikasi CCl<sub>4</sub> dengan cara menangkap molekul oksigen reaktif dan radikal bebas serta menetralisasi reaksi lipid peroksidasi (Adewale *et al.*, 2014).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kapulaga hijau sebagai terapi hepatik steatosis yang dapat menurunkan kadar MDA dan kadar bilirubin total.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan beberapa permasalahan berikut :

1. Bagaimana pengaruh pemberian terapi ekstrak kapulaga hijau (*Elettaria cardomomum*) terhadap kadar malondialdehid (MDA) tikus (*Rattus norvegicus*) model hepatic steatosis hasil induksi CCl<sub>4</sub> ?
2. Bagaimana pengaruh pemberian terapi ekstrak kapulaga hijau (*Elettaria cardomomum*) terhadap kadar bilirubin total tikus (*Rattus norvegicus*) model hepatic steatosis hasil induksi CCl<sub>4</sub> ?

## 1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka penelitian ini dibatasi pada :

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang digunakan berasal dari Pusat Pengembangan Hewan Laboratorium Sentra Ilmu Hayati (LSIH) Universitas Brawijaya, strain Wistar, jenis kelamin jantan, berumur 10-12 minggu dan berat badan 130-180 gram. Penggunaan hewan coba ini telah mendapatkan persetujuan laik etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya No. 550-KEP-UB (lampiran 1).
2. Hewan model hepatotoksik berupa steatosis adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi menggunakan CCl<sub>4</sub> dengan dosis 1,25 ml/kg BB secara intraperitoneal dengan pelarut minyak zaitun (*olive oil*) (1:1) yang diberikan hanya 1 kali selama percobaan (Al-Yahya *et al.*, 2013).

3. Terapi menggunakan ekstrak kapulaga hijau (*Elettaria cardomomum*) dilakukan dengan dosis modifikasi dari penelitian Chacko *et al.* (2012) yaitu 200 mg/kg BB, 400 mg/kg BB dan 600 mg/kg BB secara sonde lambung selama 14 hari. Volume yang diberikan sebanyak 1 ml/ekor/hari dengan pengenceran menggunakan aquades. Kapulaga hijau diperoleh dari Pasar Martapura Kalimantan Selatan dan dalam proses dilakukannya determinasi di Materia Medika. Ekstraksi kapulaga hijau dilakukan dengan metode maserasi (lampiran 2).
4. Parameter yang diukur adalah kadar malondialdehid (MDA) organ hepar dengan metode *Thiobarbituric Acid* (TBA) dan kadar bilirubin total hepar dengan metode spektrofotometri.

#### 1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh pemberian terapi ekstrak kapulaga hijau (*Elettaria cardomomum*) terhadap kadar malondialdehid (MDA) tikus (*Rattus norvegicus*) model hepatic steatosis hasil induksi CCl<sub>4</sub>.
2. Mengetahui pengaruh pemberian terapi ekstrak kapulaga hijau (*Elettaria cardomomum*) terhadap kadar bilirubin total tikus (*Rattus norvegicus*) model hepatic steatosis hasil induksi CCl<sub>4</sub>.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui bahwa pengaruh pemberian terapi ekstrak kapulaga hijau (*Elettaria cardomomum*) yang memiliki kandungan antioksidan alami dapat digunakan sebagai terapi herbal hepatik steatosis.
2. Memberikan tinjauan ilmiah mengenai pengaruh antioksidan alami di dalam ekstrak kapulaga hijau (*Elettaria cardomomum*) terhadap kadar MDA (Malondialdehid) dan bilirubin total pada tikus putih yang diinduksi CCl<sub>4</sub>.
3. Memacu penelitian lain terhadap kapulaga hijau (*Elettaria cardomomum*) dan mengembangkan ekstrak kapulaga hijau (*Elettaria cardomomum*) sebagai salah satu alternatif hepatoprotektor.

