

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Hepatitis adalah salah satu penyakit menular yang menyebabkan peradangan pada hati dan disebabkan oleh virus (Permenkes, 2015). Menurut Kemenkes, pada tahun 2007 diperkirakan 0,6% penduduk Indonesia mengidap penyakit hepatitis, sedangkan pada tahun 2013, jumlah pengidap penyakit hepatitis meningkat sebanyak dua kali lipat (1,2% penduduk Indonesia). Peningkatan proporsi prevalensi hepatitis berdasarkan kelompok usia dari tahun 2007 dan 2013 tertinggi terjadi pada kelompok usia 5-14 tahun; 25-34 tahun; 35-44 tahun; dan 45-54 tahun (Kemenkes, 2014).

Penyakit hepatitis yang menjadi masalah di masyarakat disebabkan antara lain oleh virus hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, dan hepatitis E. Hepatitis A dan E sering muncul sebagai kejadian luar biasa dan ditularkan secara *fecal oral*. Hepatitis A yang disebabkan oleh virus hepatitis A bersifat ringan, akut, dapat sembuh spontan atau sempurna tanpa ada gejala sisa, dan tidak menyebabkan infeksi kronis. Sedangkan hepatitis E dapat menyebabkan gejala ringan seperti gejala menyerupai flu hingga ikhterus. Pencegahan penularan virus hepatitis A dan hepatitis E dilakukan dengan menjaga kebersihan lingkungan serta menerapkan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (Kemenkes, 2014).

Tiga penyakit hepatitis lainnya yaitu hepatitis B, C, dan D ditularkan secara parenteral (Kemenkes, 2014). Hepatitis B disebabkan oleh virus hepatitis B yang termasuk dalam golongan virus DNA. Virus hepatitis B menyebabkan infeksi akut hingga kronis dan dapat ditularkan secara vertikal yaitu ketika persalinan ataupun secara horizontal (transfusi darah, jarum

suntik tercemar, pisau cukur, tatto, tranplantasi organ). Pencegahan penularan virus hepatitis B adalah dengan penapisan darah melalui PMI yang telah dilakukan sejak tahun 1992, imunisasi vaksin hepatitis B, dan menghindari faktor risiko terjadinya penularan (Kemenkes, 2014).

Hepatitis D disebabkan virus hepatitis D. Virus hepatitis D paling jarang ditemukan namun paling berbahaya. Virus hepatitis D memerlukan virus hepatitis B untuk berkembangbiak, sehingga hanya ditemukan pada orang yang terinfeksi virus hepatitis B. Oleh karena itu, setiap orang yang telah diberikan imunisasi hepatitis B otomatis terlindungi dari infeksi virus hepatitis D (Kemenkes, 2014).

Hepatitis C adalah penyakit yang disebabkan oleh virus hepatitis C (HCV). HCV dapat menyebabkan penyakit hepatitis akut dan kronis, serta merupakan penyebab utama sirosis dan kanker hati (Kemenkes, 2014; WHO, 2019). Penularan HCV terjadi karena adanya pajanan darah, baik penggunaan alat suntik, tranfusi darah, ataupun kegiatan seksual yang memungkinkan terjadinya pajanan (WHO, 2019). Pencegahan infeksi virus HCV adalah dengan menghindari faktor risiko karena vaksin HCV belum tersedia. Menurut WHO, sekitar 71 juta jiwa di seluruh dunia mengidap penyakit hepatitis C kronis yang bisa berkembang menjadi sirosis atau kanker hati. Di Indonesia, sekitar 1,01% penduduk mengidap penyakit hepatitis C (Kemenkes, 2017).

Virus hepatitis C ini terdiri dari 7 genotipe dengan 106 subtipe baik yang sudah terkonfirmasi ataupun belum (Smith *et al.*, 2014). Secara global, virus hepatitis C genotipe 1 adalah yang paling sering menginfeksi yaitu sekitar 46% dari seluruh infeksi virus hepatitis C. Virus hepatitis C genotipe 3 menginfeksi sebesar 22% dari seluruh infeksi, diikuti dengan genotipe 2 dan 4 sebesar 13%. Di Asia, sekitar 40% infeksi virus hepatitis C didominasi genotipe 1 (Gower *et al.*, 2014).

Terapi untuk pengobatan infeksi virus hepatitis C terus berkembang. Terapi standar untuk pengobatan hepatitis C yang digunakan saat ini adalah *pegylated interferon* (Peg-IFN)- $\alpha$  dan ribavirin yang dapat mencapai *sustained virological response* (SVR) sebesar 50% pada pasien yang terinfeksi hepatitis C genotip 1 atau 4. Selain itu, kombinasi antara Peg-IFN- $\alpha$ , ribavirin, dan NS3 protease inhibitor dapat meningkatkan nilai SVR menjadi 70% hingga 80%. Terapi infeksi hepatitis C dengan *Direct-Acting Antivirals* (DAAs) dapat meningkatkan nilai SVR lebih tinggi lagi, namun keefektifan DAAs untuk masing-masing genotipe virus hepatitis C berbeda-beda (Iretton & Gale, 2014).

DAAs efektif untuk mengeliminasi >95% infeksi virus hepatitis C, namun efek samping yang ditimbulkan juga masih banyak antara lain *fatigue*, gejala pada gastrointestinal, anemia, ataupun sakit kepala (Gonzales Zamora, 2018). Selain itu, banyaknya infeksi virus hepatitis C yang belum terdiagnosa, terutama pada negara berkembang, akibat masih banyaknya penggunaan alat suntik bersama ataupun pelaku homoseksual menyebabkan vaksin untuk mengatasi infeksi virus hepatitis C dibutuhkan. Akan tetapi, pengembangan vaksin hepatitis C masih mengalami kesulitan (Shoukry, 2018). Di samping itu, biaya pengobatan hepatitis C yang mahal menyebabkan sulitnya masyarakat mengakses pengobatan (Henry, 2018).

Indonesia memiliki sumber daya hayati sebanyak 40 ribu jenis tanaman yang dapat digunakan sebagai sumber pangan, pakan, bahan baku industri, farmasi, obat-obatan, dan lain-lain. Tanaman obat telah memberi banyak kontribusi pada perekonomian Indonesia, dibuktikan dengan Produk Domestik Bruto (PDB) tanaman obat berkontribusi sebesar 5,39% pada tahun 2012 (Salin & Munadi, 2017). Beberapa tanaman obat dinyatakan memiliki aktivitas antivirus hepatitis C seperti ekstrak etanol daun *Toona sureni*, ekstrak etanol daun *Melicope latifolia*, ekstrak etanol batang *Melanolepis multiglandulosa*, dan ekstrak etanol daun *Ficus fistulosa*

(Wahyuni *et al.*, 2013).

*Sida rhombifolia* L. atau yang lebih dikenal sebagai sidaguri termasuk ke dalam genus *Sida* dan famili Malvaceae yang telah lama digunakan sebagai obat *Ayurvedic* di India untuk mengatasi inflamasi, meningkatkan imun, serta meningkatkan vitalitas. Selain itu, akar dari *S. rhombifolia* L. juga digunakan sebagai ramuan untuk mengatasi penyakit liver atau yang sering disebut *jaundice* di India (Das, 2019). *S. rhombifolia* L. telah dilaporkan aktif sebagai antidiabetes, memiliki sifat hepatoprotektif, analgesik, bersifat sebagai antioksidan, serta aktif sebagai antimikrobial. Namun, aktivitas *S. rhombifolia* L. sebagai antiviral belum dilaporkan (Abat *et al.*, 2017). Pada penelitian lainnya, ekstrak aqueous *Hibiscus sabdariffa* L. yang merupakan tanaman dalam famili Malvaceae, telah dilaporkan mengandung asam malat, *protocatechuic acid*, kuersetin, naringenin, *cyanidin-3-glucoside*, *cyanidin-3-sambubioside*, *cyanidin-3-rutinoside*, *delphinidin-3-glucoside*, *delphinidin-3-sambubioside*, *delphinidin-3-xyloglucoside*, *chlorogenic acid*, *ferulic acid*, HSP-II (*Glucuronic acid*, *Rhamnose*, *Mannose*, *Glucose*, *Galactose*). Senyawa *protocatechuic acid* (PCA) telah dinyatakan aktif sebagai antiviral HSV-2 (Herpes Simplex Virus), yang termasuk *enveloped*-DNA virus yang termasuk ke dalam famili *Herpesviridae*, dengan EC<sub>50</sub> sebesar 0,92 µg/ml (Abat *et al.*, 2017; Hassan *et al.*, 2017). Pengujian aktivitas penghambatan replikasi virus oleh ekstrak aqueous *H. sabdariffa* L. dan PCA ini didasarkan pada reduksi titer virus yang menginfeksi sel (*Vero Cells*). Hasil dari pengujian ini, PCA dinyatakan aktif sebagai antiviral HSV-2 dengan EC<sub>50</sub> sebesar 0,92 µg/ml (Hassan *et al.*, 2017). Selain itu, senyawa metabolit sekunder stigmasterol, yang diisolasi dari ekstrak etil asetat kulit batang *Melochia umbellata* (Malvaceae), telah dilaporkan aktif sebagai antivirus Dengue yang termasuk dalam famili *Flaviviridae* dengan IC<sub>50</sub> 9,11 µg/mL (Soekamto *et al.*, 2019). Senyawa metabolit sekunder lainnya yaitu *acacetin*, yang termasuk golongan

flavonoid dari tanaman *Agastache rugosa* dilaporkan memiliki efek hepatoprotektif. *Acacetin* melindungi liver dari kerusakan yang diinduksi oleh galaktosamin dan polisakarida dengan menekan kinerja TLR4 dan meningkatkan fluks autofagik (Cho *et al.*, 2014). Penelitian lainnya menyebutkan bahwa senyawa *acacetin* dapat menghambat aktivasi virus HIV-1 dengan mekanisme menghambat pertumbuhan virus (Critchfield *et al.*, 1996). Berdasar pendekatan kesamaan familia dengan *H. sabdariffa* L. dan *M. umbellata* yang termasuk dalam famili Malvaceae, serta kandungan stigmasterol yang aktif sebagai antivirus Dengue yang termasuk famili Flaviviridae seperti virus hepatitis C, serta senyawa *acacetin* yang memiliki efek hepatoprotektif dan dapat menghambat pertumbuhan HIV-1, maka diharapkan *S. rhombifolia* L., yang mengandung alkaloid, kumarin, *ecdysteroid*, flavonoid, *phaeyophytin*, fenolik, dan steroid mempunyai aktivitas sebagai antivirus (Abat *et al.*, 2017).

Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas anti-HCV ekstrak daun *S. rhombifolia* L. Ekstrak yang diuji adalah ekstrak etanol, n-heksana, diklorometana, dan metanol daun *S. rhombifolia* L. di mana ekstrak tersebut mempunyai polaritas yang berbeda. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan *S. rhombifolia* L. sebagai terapi pengobatan hepatitis C yang aman dan dengan biaya yang terjangkau, serta mengurangi terjadinya resistensi obat antiviral hepatitis C.

## 1.2 Rumusan Masalah

- (1) Apakah ekstrak etanol, n-heksana, diklorometana, dan metanol daun *S. rhombifolia* L. memiliki aktivitas antivirus hepatitis C?
- (2) Apakah ekstrak etanol, n-heksana, diklorometana, dan metanol daun *S. rhombifolia* L. toksik terhadap sel hepatosit?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan penelitian umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antivirus ekstrak etanol, n-heksana, diklorometana, dan metanol daun *S. rhombifolia* L. terhadap virus hepatitis C.

#### **1.3.2 Tujuan penelitian khusus**

Penelitian ini secara khusus bertujuan untuk mengetahui aktivitas penghambatan infeksi virus hepatitis C oleh ekstrak etanol, n-heksana, diklorometana, dan metanol daun *S. rhombifolia* L. pada sel hepatosit berdasarkan pengamatan pada persen penghambatan sel yang terinfeksi virus hepatitis C dan persen sitotoksisitas ekstrak daun *S. rhombifolia* L.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah menyediakan bukti ilmiah mengenai aktivitas antivirus hepatitis C dari ekstrak etanol, n-heksana, diklorometana, dan metanol daun *S. rhombifolia* L., sehingga dapat menjadi dasar pengembangan tanaman *S. rhombifolia* L. sebagai antivirus hepatitis C.