

**BAB 1**

**PENDAHULUAN**

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit hati merupakan penyakit yang banyak dijumpai di Indonesia. Secara epidemiologis, Indonesia termasuk daerah endemi sedang sampai tinggi hepatitis B di dunia (Dufour *et al.*, 2000). Tingkat prevalensi hepatitis B cukup tinggi apabila dibandingkan dengan infeksi virus hepatitis C tetapi infeksi virus hepatitis C yang lebih mengkhawatirkan, karena hingga saat ini belum ada produk vaksin untuk mencegahnya (Depkes, 2009). Sebanyak 25% pada penderita penyakit hati tersebut akan mengalami kesembuhan, sedangkan 75% sisanya akan berkembang menjadi kronis (Rantala and Van de Laar, 2008).

Selain pada manusia juga dilaporkan adanya batu empedu pada kuda dan sapi sebagai penyebab terjadinya sirosis biliaris. Pada anjing dan kucing penyebabnya antara lain karena obat-obatan dan infeksi pada saluran ekstra hepatic. Kematian pada babi yang pernah dijumpai dengan jumlah yang signifikan diakibatkan oleh obstruksi cacing *Ascaris lumbricoides* pada saluran empedu. Sirosis hati juga merupakan penyakit hati yang menjadi salah satu masalah kesehatan pada hewan ternak maupun hewan peliharaan (Radostits *et al.*, 2000).

Morbiditas dan mortalitas penderita fibrosis hati seringkali baru muncul setelah berkembang menjadi sirosis hati. Sirosis hati adalah fase perkembangan penyakit hati kronis yang tidak dapat disembuhkan. Apabila fibrosis hati dapat dideteksi sejak dini, maka penderita memiliki kesempatan untuk menghambat proses perkembangan fibrosis dan mencegah terjadinya sirosis hati. Sirosis hati

yang berkembang dari fibrosis hati merupakan penyakit non-neoplastik yang sering menyebabkan kematian dan merupakan predisposisi terbentuknya *hepatocellular carcinoma*. Analisis epidemiologi memprediksi bahwa beberapa dekade ke depan akan terjadi peningkatan jumlah penderita yang mencapai stadium akhir (Parola and Pinzani, 2009).

Manifestasi klinik baru timbul apabila terjadi kerusakan hepatosit yang cukup luas, hal ini disebabkan karena hati mempunyai kapasitas cadangan yang cukup baik. Sehingga untuk mendeteksi kerusakan hepatoselular yang sedang berlangsung dapat dilakukan dengan mengukur indeks fungsional dan mengamati produk hepatosit yang rusak atau nekrotik yang masuk ke dalam sirkulasi (plasma atau serum) (Bijanti dkk., 2010). Sejumlah enzim dalam serum telah digunakan untuk membedakan dan menilai cedera hepatoseluler, serta adanya disfungsi atau obstruksi saluran empedu (Harrison, 2000).

Enzim transaminase merupakan enzim intraseluler. Dua enzim transaminase yang sering digunakan dalam menilai penyakit hati adalah *serum glutamic oxalacetic transaminase* (SGOT) dan *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT). Enzim transaminase merupakan indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hati (Husadha, 1996). Parameter yang dipakai dalam keadaan patologis tergantung berat ringannya kerusakan hati. Apabila kerusakan hati diduga berat, dapat dilakukan pemeriksaan bilirubin yang digunakan untuk menilai hati. Kadar bilirubin dapat meningkat jika hati tidak berfungsi atau ada kelebihan sel darah merah yang dihancurkan. Kadarnya juga dapat meningkat jika

ada sumbatan pada saluran yang mengalirkan cairan empedu dari hati (Warta AIDS, 2006).

Bukti bahwa hati yang mengalami fibrosis bersifat *reversible* memicu peneliti untuk mengembangkan obat-obatan yang bersifat antifibrotik (Beaussier *et al.*, 2007). Berbagai keterbatasan dan kendala dalam penatalaksanaan penderita penyakit hati, memacu para peneliti untuk menggali dan mengembangkan potensi tanaman obat yang dapat dimanfaatkan sebagai alternatif pencegahan maupun pengobatan penderita penyakit hati (Heidebaugh and Sherbondy, 2006).

Salah satu tanaman obat yang banyak diteliti manfaatnya untuk kesehatan adalah delima atau *Punica granatum Linn* (PGL). Berbagai penyakit yang telah menjadi target penelitian untuk mengetahui manfaat buah delima adalah jenis penyakit inflamasi, penyakit degeneratif dan berbagai jenis kanker. Fakta bahwa fibrosis hati diawali dengan proses inflamasi dan melibatkan proses stres oksidatif sebagai akibat jejas yang diterima, sementara buah delima terbukti memiliki aktifitas antioksidan dan antiinflamasi yang cukup kuat, maka tidak menutup kemungkinan buah delima juga memiliki efek antifibrotik (Lansky and Newman, 2007).

Langkah awal yang akan dilakukan peneliti adalah memberikan ekstrak buah delima kepada hewan percobaan yang sedang dalam proses menuju fibrosis hati. Pemeriksaan dilakukan terhadap kadar SGOT, SGPT, serum bilirubin direk, serum bilirubin indirek dan serum bilirubin total sebagai suatu determinan terhadap kerusakan hati sehingga dapat diketahui efek samping pemberian buah delima terhadap fungsi hati pada tikus putih (*Rattus novergicus*).

## 1.2 Rumusan Masalah

Permasalahan yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati ?
2. Apakah pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) dapat menurunkan kadar serum bilirubin direk tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati ?
3. Apakah pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) dapat menurunkan kadar serum bilirubin indirek tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati ?
4. Apakah pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) dapat menurunkan kadar serum bilirubin total tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati ?

## 1.3 Landasan Teori

Fibrosis hati dapat disebabkan karena kolestasis yang pada hewan percobaan dapat diperoleh dengan melakukan teknik *bile duct ligation*. Dengan teknik BDL ini akan terjadi obstruksi berkepanjangan dari sistem biliaris, sehingga menimbulkan gangguan ekskresi empedu, destruksi parenkim hati dan fibrosis progresif. Perubahan fibrosis dapat menyebabkan gangguan fungsi ekskresi dan sekresi (Bijanti, 2010). Gangguan fungsi ekskresi dan sekresi dapat menyebabkan jejas pada hati yang selalu diikuti dengan peningkatan produksi

*reactive oxygen species* (ROS). *Reactive oxygen species* yang terbentuk dapat menyebabkan nekrosis melalui proses peroksidasi lipid (Kim *et al.*, 2009).

Akumulasi asam empedu yang berlebihan di dalam sel hepatosit akan menyebabkan kerusakan pada sel hepatosit yang ditandai dengan adanya reaksi peradangan yang biasanya diawali dengan proses inflamasi (Prince and Wilson, 2006). Kerusakan hati karena kolestasis yang diawali dengan proses inflamasi melibatkan aktivasi berbagai sel penyusun hati. Ketika kerusakan pada hati diikuti dengan eliminasi debris seluler dan agen penyebab jejas, maka terjadi perbaikan jaringan hati. Apabila hal tersebut tidak terjadi, maka jejas akan diikuti proses inflamasi kronis dan berakhir dengan fibrosis pada hati (Kuntz and Kuntz, 2008).

*Serum glutamic oxalacetic transaminase* (SGOT) dan *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) sering digunakan untuk mendiagnosis penyakit hati. Pengukuran aktivitas SGOT dan SGPT dilakukan dengan pertimbangan bahwa peningkatan kadar enzim-enzim tersebut merupakan indikator yang kuat dan peka terhadap kelainan sel hati (Noer, 1996). Bilirubin merupakan hasil akhir metabolisme dan secara fisiologis tidak mempunyai peranan aktif, tetapi penting sebagai indikator penyakit hati dan saluran empedu, karena bilirubin cenderung mewarnai jaringan dan cairan yang berhubungan (Husadha, 1996).

Salah satu dari tanaman obat yang memiliki banyak aktivitas adalah buah delima. Bagian buah dan kulit dari buah delima mengandung antioksidan yang kuat. Aksi fitokimia dan farmakologi dari semua komponen delima menunjukkan berbagai aplikasi klinis untuk pengobatan dan pencegahan dari penyakit kanker serta penyakit lain dimana terjadi inflamasi kronis (Budka, 2008). Aktivitas

antioksidan dan antiinflamasi yang dimiliki oleh delima disebabkan karena kandungan polifenolnya yang sangat tinggi, seperti *ellagic acid*, *gallotannins*, *antocyanins* dan flavonoid lainnya. Polifenol terbanyak adalah *punicalagin*, yaitu suatu *ellagitannin* yang memiliki aktivitas antioksidan yang cukup kuat (Seeram *et al.*, 2005). Seluruh bagian tanaman delima mengandung *polyphenol* dan memiliki aktivitas antioksidan. Pada buah delima, membran buah yang mengandung banyak tannins dan anthocyanins memiliki aktivitas antioksidan paling tinggi (Seeram *et al.*, 2006). Dugaan bahwa delima dapat dimanfaatkan untuk penyakit yang disebabkan oleh inflamasi kronis cukup menarik untuk dikaji lebih dalam. Kajian ini sangat penting mengingat banyak penyakit kronis yang menimbulkan kerugian, contohnya adalah fibrosis hati (Celik *et al.*, 2000).

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

##### **1.4.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kemampuan ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) terhadap perbaikan fungsi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati.

##### **1.4.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) terhadap penurunan kadar SGOT dan SGPT tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati.

2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) terhadap penurunan kadar serum bilirubin direk tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati.
3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) terhadap penurunan kadar serum bilirubin indirek tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati.
4. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) terhadap penurunan kadar serum bilirubin total tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat bahwa ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) dapat digunakan sebagai obat antifibrotik pada penderita fibrosis hati. Sehingga diharapkan dapat memberikan pilihan kepada masyarakat untuk menggunakan obat herbal disamping penggunaan obat kimia.

### 1.6 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan permasalahan dan landasan teori yang dikemukakan di depan, maka dapat diajukan suatu hipotesis yaitu :

1. Pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) menyebabkan penurunan kadar SGOT dan SGPT tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati.



2. Pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) menyebabkan penurunan kadar serum bilirubin direk tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati.
3. Pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) menyebabkan penurunan kadar serum bilirubin indirek tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati.
4. Pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum Linn*) menyebabkan penurunan kadar serum bilirubin total tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model fibrosis hati.