

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepar merupakan salah satu organ di dalam tubuh yang mempunyai peran penting sebagai penetral racun. Hepar bertanggung jawab atas biotransformasi zat-zat berbahaya menjadi zat-zat yang tidak berbahaya. Proses ini menyebabkan sel hepar rentan dalam mengalami kerusakan baik berupa kerusakan struktur sel maupun terjadi gangguan fungsi pada hepar (Aisyah, 2015; Nugraha dkk., 2018). Kerusakan struktur pada sel hepar salah satunya dapat diakibatkan oleh proses pembentukan radikal bebas. Mekanisme terbentuknya radikal bebas dapat bersifat endogen maupun eksogen yang akan mengakibatkan jejas perfusi akan teroksidasi menjadi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Radikal bebas dapat merusak membran sel (peroksidase membran lipid), atau dapat secara langsung merusak DNA. Penyebab pembentukan radikal dapat berasal dari zat kimia yang akan meningkatkan pembentukan ROS, salah satunya yaitu penggunaan antibiotik dalam dosis yang toksik. Gentamisin dapat digunakan sebagai terapi profilaksis dengan lama pemakaian tidak lebih dari 5 hari. Pemakaian lebih dari 5 hari dapat digunakan untuk terapi penyakit, tetapi dengan pertimbangan besar dosis yang diberikan. Dosis terapi gentamisin pada orang dewasa adalah 4-8 mg/kgbb/hari. Gentamisin termasuk dalam obat dengan ambang terapi sempit dan *concentration dependent* sehingga jika kadar obat meningkat di dalam darah akan memiliki dampak besar pada pasien karena dapat melewati ambang terapi obat sehingga obat tidak efektif lagi untuk terapi infeksi (Anandita, 2021).

Menurut Noorani (2011) diperkirakan 5-10% orang mengalami efek toksik yang mengakibatkan kerusakan pada struktur dan fungsi hepar apabila diberikan Gentamisin dengan dosis yang toksik. Menurut Ikhsan dalam Anandita (2021) efek toksik Gentamisin muncul jika digunakan dengan dosis 60 mg/kgbb/hari. Mekanisme yang mendasari timbulnya kerusakan hepar akibat Gentamisin adalah peroksidasi lipid pada membran sel dan penekanan sistem pertahanan antioksidan pada hepar (Dewi dan Normasari, 2019). Peningkatan produksi ROS efektif dalam menginduksi dampak toksik pada struktur dan fungsi jaringan (Najafian *et al.*, 2014). Gentamisin meningkatkan oksidatif stres dan radikal bebas yang dapat menyebabkan penghambatan sistem pertahanan antioksidan di hepar akibat penekanan pada antioksidan non-enzimatik dan enzimatis, yang mengarah ke produksi ROS berlebihan. Akibatnya, akan terbentuk kerusakan pada membran lipid, protein, dan asam nukleat yang dapat mengakibatkan toksisitas, disfungsi, dan cedera pada hepar (Galaly *et al.*, 2014; Almohawes, 2017). Kerusakan pada hepar dapat dilihat dengan perubahan mikroskopis berupa degenerasi hidropik yaitu terbentuknya vakuola pada sel hepar sehingga sel hepar tampak membesar, dan nekrosis yang terlihat pembesaran sinusoid, infiltrasi sel radang, serta dilatasi pembuluh darah yang menyebabkan hemoragi dan kongesti (Noorani *et al.*, 2011).

Pembentukan radikal bebas pada umumnya dapat dicegah melalui proses fisiologis hepar, yaitu dalam sitoplasma terdapat antioksidan utama seperti *superoksida dismutase* (SOD), *glutathione peroxidase* (GSH), *ferritin*, dan *seruloplasmin* (Arimbi dkk, 2021). Selain itu, menurut Robbin dalam Arimbi (2021) radikal bebas juga dapat dinetralkan oleh vitamin A, E, dan β karoten atau

disebut dengan *scavenger* yang terdapat pada membran sel hepar. Ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dengan jumlah antioksidan endogen disebut dengan stres oksidatif yang selanjutnya akan menyebabkan peroksidasi lemak pada membran sel hingga sel mengalami kerusakan dan dapat berlanjut menjadi *reperfusion injury* akibat kurangnya antioksidan yang bersifat eksogen.

Antioksidan eksogen dari bahan alami dapat membantu pertahanan antioksidan dan meningkatkan keseimbangan dengan menetralkan spesies reaktif (Ho *et al.*, 1994; Almohawes, 2017). Salah satu produk alami yang dapat digunakan adalah daun Kemangi (*Ocimum basilicum L.*). Daun Kemangi (*Ocimum basilicum L.*) merupakan tanaman hijau alami dan dinilai memiliki antioksidan yang tinggi (Pandey dan Madhuri, 2010; Melja dan Suryani, 2020). Kemangi dalam dunia kesehatan dapat berfungsi sebagai antipiretik, antifungi, analgesik, antiseptik, antibakteri, hepatoprotektor, imunomodulator, antirepellent dan antiekspektoran (M. H. Mukhtar *et al.*, 2014; Kumalasari dan Andiarna, 2020)

Ekstrak dari daun Kemangi dapat mengendalikan kerusakan sel hepar, menurunkan lipid peroksidase serta meningkatkan antioksidan (Shahedur, 2011; Melja dan Suryani, 2020). Kemangi mengandung minyak esensial yang kaya senyawa fenolik dan senyawa alami yang meliputi polifenol seperti flavonoid dan antosianin (Rahman *et al.*, 2011; Luntungan dkk., 2017). Senyawa fenolik sebagai antioksidan mampu menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas. Fenolik merupakan senyawa yang memiliki

kemampuan untuk merubah atau mereduksi radikal bebas dan juga sebagai anti radikal bebas (Michalak, 2006; Luntungan dkk., 2017).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah : Apakah pemberian ekstrak etanol daun Kemangi (*Ocimum basilicum L.*) mampu mencegah kerusakan sel hepar berupa degenerasi, nekrosis, dan inflamasi portal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Gentamisin.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat kemampuan ekstrak etanol daun Kemangi (*Ocimum basilicum L.*) dalam mencegah terjadinya kerusakan sel hepar berupa degenerasi, nekrosis, dan inflamasi portal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Gentamisin

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian ini adalah dapat memberikan informasi tentang ekstrak etanol daun Kemangi (*Ocimum basilicum L.*) yang mampu mencegah kerusakan sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Gentamisin.

1.5 Landasan Teori

Radikal bebas menyebabkan peroksidasi membran fosfolipid, kerusakan untai DNA, dan denaturasi protein. Kerusakan biologis paling signifikan pada metabolit aktif adalah reaksi dengan lipid tak jenuh dan peroksidasi. Hal ini memberikan efek induksi pada perubahan kelenturan membran, sehingga membran menjadi permeabel bahkan untuk molekul sebesar enzim (May *et al.*,

1990; Najafian *et al.*, 2014). Keadaan ini jika dibiarkan akan menyebabkan ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang disebut dengan stres oksidatif. Pemberian Gentamisin dapat menginduksi produksi radikal bebas serta menekan sistem pertahanan antioksidan di hepar sehingga akan menyebabkan kerusakan sel hepar (Najafian *et al.*, 2014; Jannat *et al.*, 2018).

Menurut Arimbi dkk (2021) radikal bebas dapat mengakibatkan jejas sel dengan melalui beberapa mekanisme berikut : 1) Membran lipid peroksidasi, dimana ikatan pada *polyunsaturated lipid membrane* mudah rusak akibat radikal bebas sehingga menghasilkan superoksida yang tidak stabil dan terjadi reaksi rantai autokatalitik; 2) Fragmentasi DNA, adanya reaksi antara radikal bebas dengan timin dari DNA inti sel menimbulkan rusaknya rantai tunggal sehingga memicu kematian sel dan keganasan; 3) Ikatan silang protein, terjadinya ikatan ini mengakibatkan hilangnya aktivitas enzimatis yang diperantai oleh sulfhidril sehingga terjadinya peningkatan kecepatan degradasi atau hilangnya aktivitas enzimatis. Reaksi radikal bebas secara langsung juga menyebabkan fragmentasi polipeptida.

Perjalanan Gentamisin yang diberikan secara intraperitoneal, akan diserap oleh tubuh lalu untuk diabsorpsi sehingga terjadi *first pass* efek. Proses distribusi menyebabkan Gentamisin berikatan dengan makromolekul (plasmabumin) yang berlangsung seketika dilanjutkan dengan pelepasan oleh plasmabumin. Pelepasan ikatan ini menyebabkan Gentamisin berdifusi bebas dan di metabolisme terutama pada hepar melalui fase I (oksidasi, hidrolisis, dan reduksi) dan fase II (konjugasi) (Lazuardi, 2010). Gentamisin meningkatkan produksi superoksida anion, hidrogen

peroksida dan hidroksil radikal pada mitokondria (Yang *et al.*, 1995; Najafian *et al.*, 2014).

Peningkatan peroksidase lipid dapat menyebabkan terjadinya penurunan pembentukan ATP yang berhubungan dengan gangguan sodium-potasium *pump membrane*, pada akhirnya menyebabkan perubahan lesi hepar. Perubahan lesi hepar diawali dengan adanya jejas *reversible* berupa degenerasi yang merupakan suatu keadaan penurunan perubahan biokimia intraselular dimana terjadi proses penimbunan (*storage*) atau akumulasi cairan dalam organel sel. Jika rangsangan Gentamisin terus dilakukan dengan dosis toksik, dapat menginduksi terbentuknya radikal bebas yang mengakibatkan sel mengalami kematian (nekrosis) dan bersifat *irreversible* sehingga sel tidak dapat melangsungkan metabolisme. Dampak nekrosis akan menyebabkan peradangan sehingga jaringan nekrotik tersebut dihancurkan dan dihilangkan dengan tujuan membuka jalan untuk mengganti dengan jaringan baru (Galaly *et al.*, 2014; Arimbi dkk., 2015; Xia *et al.*, 2017).

Untuk memberikan efek pencegahan pada sel hepar akibat paparan gentamisin, diperlukan adanya antioksidan eksogen. Tubuh tidak dapat memproduksi antioksidan secara alami sesuai kebutuhan, sehingga diperlukan mengkonsumsi cukup makanan dengan kandungan antioksidan tinggi yang berasal dari luar tubuh (Winarsi, 2007; Arimbi dkk, 2021). Terdapat beragam jenis antioksidan, salah satunya berasal dari tumbuh-tumbuhan yang mengandung bahan antioksidan alami, seperti daun Kemangi. Daun Kemangi (*Ocimum basilicum L.*) memiliki kandungan kimia aktif di dalamnya, antara lain : minyak atsiri, karbohidrat, fitosterol, alkaloid, senyawa fenolik, tanin, lignin, pati,

saponin, flavonoid, terpenoid, dan antrakuinon (Sarma *et al.*, 2011; Larasati dan Apriliana, 2016). Flavonoid bekerja dengan menekan sistem enzim sitokrom P-450 yang akan menghambat pembentukan radikal bebas. Flavonoid dapat bersifat antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik dalam struktur molekulnya yang memiliki daya tangkap radikal bebas dan sebagai pengkelat logam. Flavonoid akan melepaskan radikal hidrogen dan membangkitkan radikal baru yang relatif lebih stabil dan tidak reaktif karena adanya efek resonansi inti aromatis. Jumlah gugus OH pada flavonoid sangat mempengaruhi aktivitas antioksidan (Wahyudi dkk., 2018).

Ekstrak daun Kemangi memiliki keamanan yang tinggi dan profil toksik yang sangat rendah, sehingga memberikan efek menguntungkan yang aman pada dosis rendah tanpa efek samping yang tidak diinginkan (Barbalho *et al.* 2012).

1.6 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah bahwa pemberian ekstrak etanol daun Kemangi (*Ocimum basilicum L.*) dapat mencegah terjadinya gambaran kerusakan sel hepar berupa degenerasi, nekrosis, dan inflamasi portal pada tikus putih yang diinduksi pemberian Gentamisin.