

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit hepatitis merupakan suatu masalah kesehatan dunia yang termasuk dalam penyakit menular utama, seperti HIV, TBC, dan Malaria (World Health Organization, 2016). Hepatitis juga menjadi salah satu masalah kesehatan serius yang terjadi di Indonesia maupun di negara-negara lain (Balitbangkes, 2014). Di seluruh dunia, sebanyak 240 juta orang dengan infeksi virus hepatitis B kronis dan sebanyak 130 – 150 juta orang dengan infeksi virus hepatitis C akut. (World Health Organization, 2016). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) diperkirakan bahwa penduduk Indonesia yang terinfeksi virus hepatitis B dan C sebanyak 28 juta penduduk, sebanyak 14 juta menderita infeksi hepatitis kronis, dan sebanyak 1,4 juta berpeluang besar menjadi kanker hati (Balitbangkes, 2014). *Global Burden of Disease* memperkirakan bahwa jumlah kematian akibat hepatitis C sebanyak 333.000 jiwa pada tahun 1990, 499.000 jiwa pada tahun 2010 dan 704.000 jiwa pada tahun 2013 (World Health Organization, 2016). Di Indonesia jumlah pengidap hepatitis pada tahun 2013 sebanyak 1,2 %. Nilai tersebut meningkat 2x lipat jika dibandingkan dengan jumlah pengidap hepatitis pada tahun 2007, yakni sebesar 0,6 %. Peningkatan prevalensi paling banyak terjadi pada penduduk dengan usia lebih dari 15 tahun (Infodatin Kemenkes, 2017).

Virus hepatitis C termasuk dalam genus Hepacivirus. Virus hepatitis C diklasifikasikan menjadi tujuh genotipe dengan sub tipe yang berbeda satu sama lain. Setiap jenis genotipe memiliki perbedaan dalam penyebaran, penularan, dan perkembangan dari penyakit hepatitis C (Smith et al., 2014). Virus hepatitis C genotipe 1 adalah jenis yang paling banyak dan paling sulit untuk diobati dengan terapi yang ada saat ini. Sedangkan genotipe 2 memiliki respons yang lebih besar terhadap terapi standar yang diberikan dibandingkan dengan jenis genotipe yang lain (Lindenbach and Rice, 2007; Steinmann and Pietschmann, 2013). Penularan virus hepatitis C umumnya terjadi karena penggunaan jarum suntik atau obat injeksi yang tidak steril serta prosedur dialisis atau transfusi darah yang tidak di skrining. Adapun penyebab lain penularan virus hepatitis C adalah penularan dari ibu hamil yang terinfeksi oleh virus hepatitis C kepada

bayinya setelah dilahirkan serta berhubungan seksual dengan orang yang terinfeksi virus hepatitis C (World Health Organization, 2016). Virus hepatitis C tidak ditularkan melalui makanan, air atau kontak biasa seperti berjabat tangan, berpelukan, dan berbagi makanan atau minuman dengan orang yang terinfeksi. Masa inkubasi virus hepatitis C berkisar selama 2 minggu hingga 6 bulan (World Health Organization, 2021). Umumnya orang yang terinfeksi virus hepatitis C awalnya tidak menyadari bahwa mereka sudah terinfeksi. Beberapa orang mengira bahwa mereka hanya mengalami gejala flu biasa (Bina et al., 2007).. Gejala-gejala akut lainnya yang dialami oleh orang yang terinfeksi virus hepatitis C yaitu demam, mudah lelah, berkurangnya nafsu makan, mual, muntah, sakit perut, urin berwarna gelap, feses berwarna pucat, nyeri sendi, dan mengalami penyakit kuning (World Health Organization, 2021).

Standar terapi untuk pasien infeksi virus hepatitis C untuk saat ini adalah kombinasi *pegylated interferon* (IFN)- α dengan ribavirin (PegIFN/RBV). Tetapi regimen terapi tersebut hanya memiliki efektivitas 40% - 60% serta memiliki efektivitas lebih rendah untuk terapi pasien dengan infeksi virus hepatitis C genotipe 1 dan 4. Terdapat tambahan regimen obat terbaru yang sudah disetujui yakni *direct-acting antivirals* (DAAs). Pada penggunaannya, DAAs memiliki efektivitas yang besar untuk menyembuhkan sebagian besar pasien dengan infeksi virus hepatitis C (Miyamura et al., 2016). Kombinasi IFN dengan DAAs memiliki nilai SVR (sustained virological response) yang cukup besar, dengan nilai $> 90\%$. Tetapi penggunaan DAAs jangka panjang dapat memungkinkan terjadinya resistensi serta dapat menimbulkan karsinoma hepatoseluler. Selain itu, biaya untuk rejimen DAAs juga besar, sehingga tidak semua pasien mampu untuk mendapatkan regimen terapi tersebut. Berdasarkan hal tersebut diperlukan pengembangan obat anti hepatitis C virus, dengan potensi yang baik, aman, memiliki tingkat resistensi yang rendah, serta biaya yang lebih terjangkau (Wahyuni et al., 2016).

Tanaman obat memiliki potensi yang besar dalam pengembangan obat antivirus hepatitis C (Wahyuni et al., 2016). Di dunia diperkirakan terdapat 40.000 spesies tanaman obat yang telah dikenal, dan 30.000 spesies dikatakan berasal dari Indonesia. Bagian tanaman obat yang biasa digunakan adalah akar, umbi, rimpang, batang, daun, dan buah (Salim and Munadi, 2017). Beberapa senyawa dan turunannya yang telah diisolasi dari ekstrak tanaman obat menunjukkan aktivitas antivirus hepatitis C. Metabolit sekunder seperti senyawa flavonoid, alkaloid, kumarin dan polifenol, maupun metabolit primer seperti peptide telah dilaporkan mempunyai efek antivirus termasuk aktivitas antivirus hepatitis C (Wahyuni et al., 2016). Tanaman berikut telah dilaporkan memiliki aktivitas antivirus hepatitis C, yaitu ekstrak daun *Toona sureni* (Meliaceae), ekstrak daun *Ficus fitulosa* (Moraceae), dan ekstrak tangkai *Melanolepis multiglandulosa* (Euphorbiaceae) dengan nilai IC_{50} 2.0 – 17.1 $\mu\text{g/ml}$ (Wahyuni et al., 2013).

Tanaman Sidaguri memiliki nama latin *Sida rhombifolia* L. yang termasuk pada genus *Sida* dan famili Malvaceae. Tanaman Sidaguri menjadi tanaman obat yang populer di India yang memiliki khasiat sebagai anti hipertensi, anti diabetes, dan untuk terapi gout (Chaves et al., 2017). *S. rhombifolia* merupakan salah satu komponen dari banyak Ayurveda yang dikenal dengan sebutan ‘*Mahabala*’ yang dapat digunakan untuk mengobati peradangan, rematik, kelemahan otot, nyeri dan pembengkakan yang disebabkan oleh kerusakan saluran kemih, penyakit TBC, malaria, penyakit jantung, dan penyakit yang berhubungan dengan neurologi (Abat et al., 2017). Dalam penelitian lain disebutkan bahwa ekstrak Ethyl Acetate daun *S. rhombifolia* dengan konsentrasi 100 dan 500 $\mu\text{g/ml}$ menunjukkan aktivitas yang baik terhadap strain standar dari *M. tuberculosis* (Seenivasan and Kumar, 2013). Dalam suatu penelitian disebutkan bahwa senyawa alkaloid dan triterpenoid dari *Melochia umbellata* yang merupakan famili Malvaceae terbukti memiliki aktivitas antivirus hepatitis C dengan nilai IC_{50} 45.02 $\mu\text{g/ml}$ dan 52.07 $\mu\text{g/ml}$ (Nusan et al., 2020). *S. rhombifolia* juga dilaporkan memiliki aktivitas hepatoprotektif. Percobaan dilakukan dengan memberikan secara oral 400 mg/kg dan 800 mg/kg ekstrak air *S. rhombifolia* kepada tikus yang terpapar senyawa hepatotoksik *allyl alcohol* dan *thioacetamide*, didapatkan bahwa secara signifikan memperbaiki kerusakan hati (Dhalwal et al., 2006).

Tanaman *S. rhombifolia* mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, senyawa fenolik, kumarin, *phaeophytin*, steroid dan *ecdysteroid* (Abat et al., 2017). Disebutkan bahwa senyawa metabolit seperti flavonoid, alkaloids, kumarin, dan senyawa polifenol dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antivirus hepatitis C (Wahyuni et al., 2016). Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* mempunyai aktivitas antivirus hepatitis C dengan nilai IC_{50} sebesar $2.0 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$. Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat komplementer untuk antivirus hepatitis C karena memiliki aktivitas antivirus hepatitis C yang lebih besar dibandingkan dengan Ribavirin (Tanjung, 2020; Wahyuni et al., 2018).

Pemberian terapi kombinasi dalam pengobatan untuk kasus infeksi virus hepatitis C menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian secara monoterapi. Selain itu, pemberian obat secara kombinasi dengan mekanisme kerja yang berbeda akan mengurangi resiko terjadinya resistensi (Chatterji et al., 2014; Zajac et al., 2019). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, kombinasi ekstrak etanol daun *Ruta angustifolia* dengan obat anti virus (telaprevir, simeprevir, dan ribavirin) dan kombinasi ekstrak etanol daun *Piper crocatum* Ruiz & Pav. dengan simeprevir menghasilkan efek yang sinergis sehingga dapat meningkat aktivitas antivirus. Hasil kombinasi tersebut juga tidak bersifat sitotoksik (Mahfud, 2019). Efek yang sinergis tersebut akan menurunkan dosis penggunaan obat sehingga meminimalkan efek samping obat, serta mengurangi resiko resistensi obat pada penggunaan jangka panjang.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas antivirus hepatitis C dari kombinasi ekstrak daun *S. rhombifolia* dengan obat antivirus yang diharapkan dapat meningkatkan aktivitas antivirus hepatitis C sehingga ekstrak etanol daun *Sida rhombifolia* L., dapat dikembangkan sebagai obat komplementer terhadap kasus infeksi hepatitis C.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana aktivitas antivirus hepatitis C dari kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan obat antivirus?
2. Bagaimana sitotoksisitas dari kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan obat antivirus?
3. Bagaimana mekanisme aksi (MOA) dari ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dalam menghambat replikasi virus hepatitis C?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Penelitian Umum

1. Mengetahui aktivitas antivirus hepatitis C dari kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan obat antivirus.
2. Mengetahui sitotoksisitas dari kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan obat antivirus.
3. Mengetahui mekanisme aksi (MOA) dari ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dalam menghambat replikasi virus hepatitis C.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan nilai IC_{50} serta menganalisa efek sinergis, aditif, atau antagonis dari kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan obat antivirus.
2. Menentukan nilai CC_{50} dari kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan obat antivirus.
3. Menentukan persen hambatan virus dari ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* pada tahap *entry* dan *post entry*.

1.4. Manfaat Penelitian

Mendapatkan informasi terkait aktivitas antivirus hepatitis C, sifat (sinergis, aditif, atau antagonis), dan sitotoksisitas dari kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan obat antivirus secara *in vitro* serta mekanisme hambat dari ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* yang dapat mendukung penelitian lebih lanjut dalam pengembangan *S. rhombifolia* sebagai obat komplementer terhadap kasus infeksi virus hepatitis C.