

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatitis merupakan inflamasi pada hati yang disebabkan berbagai jenis virus menular dan agen tidak menular yang dapat menimbulkan masalah kesehatan dan bisa menyebabkan kondisi yang prihatin. Terdapat 5 tipe virus hepatitis ini, yaitu tipe A, B, C, D, dan E. Perbedaan tipe virus ini pada cara menular, penyakitnya, geografi dan metode pencegahan (World Health Organization, 2021a). Virus Hepatitis C (HCV) ini sudah menjadi masalah kesehatan di dunia, HCV menimbulkan infeksi akut dan kronik. Penularan HCV ini bisa dari hubungan seksual dan kontak langsung dengan darah, umumnya seperti transfusi darah, alat suntik yang tidak aman, dan penggunaan obat intravena (Stasi et al., 2020). Di dunia kasus yang terkena HCV mencapai 23,7 dalam 100.000 populasi (95% interval ketidakpastian : 21,3 – 28,7) dengan estimasi 1,75 juta masyarakat ter- diagnosa terkena infeksi HCV pada tahun 2015 (Roudot-Thoraval, 2021). Pada tahun 2019, CDC mendapatkan laporan kasus HCV kronik dan akut, sebanyak 4.136 kasus HCV akut yang dilaporkan, sesuai dengan estimasi infeksi sebesar 57.500 (95% CI 1 45,500 – 196,600) dengan laju infeksi meningkat 63% (1.3 kasus per 100.000 masyarakat) dari tahun 2015 (0,8 kasus per 100.000 masyarakat) dan sebanyak 123.312 kasus HCV kronik dengan laju infeksi 56.7 kasus per 100.000 masyarakat (Centers for Disease Control & Prevention, 2021). Infeksi akut pada HCV tidak menimbulkan gejala dan penyakit yang meningkatkan resiko kematian. Kurang lebih 70% seseorang yang terinfeksi HCV akan berkembang menjadi infeksi kronis, dan bisa terjadi sirosis dengan probabilitas 15 – 30% selama 20 tahun (World Health Organization, 2021b). Kasus HCV di Indonesia menurut data pada Riskesdas, memiliki tingkat prevalensi sebesar 1% untuk HCV pada tahun 2013 dan pada tahun 2007 terjadi variasi laju infeksi hepatitis antar provinsi dengan rentang 0,1% - 1,7% (Jonathan et al., 2018).

Pengobatan Virus Hepatitis C (HCV) saat ini menggunakan *Direct Antivirus Acting Agent* (DAAs) dan regimen pengobatan oral *IFN-free* yang dikombinasikan dengan DAAs karena memiliki *Sustained Virological Response* (SVR) lebih dari 90%(Wahyuni et al., 2016). Keefektifan pengobatan Virus Hepatitis C (HCV) ini dilihat

dari berapa RNA HCV pada darah yang tidak terdeteksi dalam pengobatan 12 minggu (SVR12) dan 24 minggu (SVR24) (Wahyuni, Permanasari, Widyawaruyanti, Hafid, et al., 2020). Pada bulan Mei 2018, FDA telah menyetujui terdapat 13 DAA yang dikelompokkan menjadi 4 kelompok yaitu NS3/4A *inhibitor* (Glecaprevir, Voxilaprevir, Grazoprevir, Paritaprevir, Simeprevir), NS5A *inhibitor* (Daclatasvir, Velpatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Pibrentasvir, Elbasvir), NS5B *polymerase inhibitor* (Sofosbuvir) dan NS5B *polymerase inhibitor* (Dasabuvir), dan juga beberapa kombinasi dosis tetap DAA. Masih ada kekurangan dari pengobatan menggunakan DAA ini karena harganya yang masih sangat tinggi dan masih susah untuk didapat (WHO, 2018). Maka dari itu perlu ada pengembangan senyawa yang memiliki efektivitas yang cukup untuk pengobatan di semua genotipe HCV, harga yang lebih rendah dari obat sebelumnya, dan mudah didapat oleh masyarakat.

Indonesia terdiri dari 17.508 kepulauan yang diselimuti oleh hutan hujan tropis dan beberapa pegunungan, memiliki keanekaragaman hayati terbesar kedua di dunia dengan 40.000 spesies tumbuhan dan memiliki 5490 tanaman obat (Cahyaningsih et al., 2021; Nugraha and Keller, 2011). Sebesar 80% bahan aktif yang diisolasi dari tanaman menghasilkan hubungan positif antara penggunaan terapi modern dan tradisional. Dikatakan bahwa tumbuhan mengandung berbagai metabolit sekunder yang dapat menyembuhkan beberapa macam penyakit manusia (Wahyuni, Permanasari, Widyawaruyanti, Hotta, et al., 2020). Sehingga dapat dikembangkan dan diidentifikasi senyawa-senyawa yang berasal dari tanaman obat yang berpotensi memberikan aktivitas terhadap suatu penyakit.

Beberapa tanaman sudah diteliti untuk membuktikan adanya aktivitas Antivirus Hepatitis C. Senyawa terpenoid dan flavonoid yang dilaporkan aktif antivirus Hepatitis C yang ditemukan pada tanaman *Scoparia dulcis* Linn. Herb dalam ekstrak metanol 80% dan dalam fraksi diklorometana memiliki hambatan terhadap HCV dengan IC_{50} $12,7 \pm 4,8$ dan $5,8 \pm 0,69$ $\mu\text{g/mL}$ dengan mekanisme menghambat *post entry* infeksi HCV. Tetapi pada fraksi diklorometana *Scoparia dulcis* Linn. Herb toksik terhadap sel karsinoma hepatoseluler manusia (Widyawaruyanti et al., 2020). Penelitian lain dari tanaman yang *Melicope latifolia* mengandung senyawa alkaloid (N – methyl flindersine) memiliki aktivitas Anti-HCV yang memiliki nilai IC_{50} $3,8$ $\mu\text{g/mL}$ dengan mekanisme hambatan pada *post entry* virus dan mensupresi ekspresi protein NS3

(Widyawaruyanti et al., 2021). Dikatakan pada tanaman *Crataegus pinnatifida* mengandung senyawa lignin yang memiliki aktivitas pada Anti-HCV dengan menghambat replikasi RNA dari HCV (Zheng et al., 2021). Dari beberapa penelitian diatas, senyawa – senyawa seperti terpenoid, flavonoid, alkaloid dan beberapa senyawa lignan yang memiliki aktivitas Anti-HCV.

Tanaman sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) mulai dikenal sebagai ramuan obat nusantara selain digunakan sebagai tanaman hias. Sirih merah memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antimikroba dan antifungi, antihiperglikemik, anti proliferasi, dan antioksidan. Secara tradisional sirih merah digunakan untuk pengobatan tekanan darah tinggi, peradangan pada liver, prostat, dan mata, nyeri sendi dan manfaat yang lainnya (Parfati and Windono, 2016). Daun *P. crocatum* mengandung senyawa golongan fenol, golongan terpen (monoterpen dan seskuiterpen), golongan lignan (neolignan), golongan flavonoid (flavonoid C – glikosida) (Li et al., 2019). Tanaman sirih merah termasuk kedalam suku Piperaceae, telah dilaporkan tanaman lain seperti daun *Piper cubeba* dalam ekstrak air dilaporkan memiliki aktivitas sebesar 90% dalam menghambat infeksi HCV protease dengan dosis 100 µg/mL dengan nilai IC₅₀ 18,0 µg/mL dan *Piper nigrum* L. dilaporkan memiliki daya hambat pada virus Hepatitis C sebesar 54,3 ± 3,9% (Hussein et al., 2000). *Peperomia blanda* (Jacq.) Kunth dilaporkan mengandung senyawa aktif antivirus Hepatitis C dengan data IC₅₀ pada senyawa secolignan 5*362 (IC₅₀ = 38,9 µM) dengan menghambat replikasi virus Hepatitis C. *Piper fuligineum* memiliki senyawa F8-40 yang merupakan senyawa kavalakton alami menunjukkan efek tetapi tidak besar pada translasi virus Hepatitis C yang dibuktikan dengan pengurangan kadar protein dengan adanya senyawa F8-40 ini (Jardim et al., 2015). Penelitian pada ekstrak etanol daun sirih merah menunjukkan adanya hambatan pertumbuhan virus *Newcastle Disease* pada konsentrasi 10 µg/mL karena senyawa saponin ,tannin, dan flavonoid (Diniatik et al., 2011) . Dikatakan bahwa suatu ekstrak atau fraksi dari tanaman dikategorikan potensial aktif karena memiliki nilai IC₅₀ < 20 µg/mL dan CC₅₀ > 100 µg/mL (Wahyuni et al., 2013). Pengujian aktivitas antivirus hepatitis C pada daun *P. crocatum* memiliki aktivitas pada ekstrak diklorometana, ekstrak etanol 96%, dan ekstrak metanol dengan nilai IC₅₀ 2,2 ± 0,1 µg/ml, 4,5 ± 0,6 µg/mL, dan 7,2 ± 0,1 µg/mL (Widowati,2020). Berdasarkan penelitian tersebut, ekstrak metanol daun *P. crocatum* memiliki potensial untuk dilakukan fraksinasi dan diuji aktivitas serta toksisitas pada fraksi yang diduga aktif dalam ekstrak metanol *P. crocatum* dengan

kandungan senyawa flavonoid, terpenoid dan golongan lignan (Fitriyani et al., 2011; Li et al., 2019).

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana aktivitas antivirus hepatitis C fraksi dari ekstrak metanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav)?
- 1.2.2 Bagaimana sitotoksitas fraksi dari ekstrak metanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Penelitian Umum

Penelitian ini secara umum bertujuan melakukan *bioassay guided fractionation* ekstrak metanol daun *Piper crocatum* Ruiz & Pav, mengetahui sitotoksitas terhadap sel huh7it.

1.3.2 Tujuan Penelitian Khusus

Penelitian ini secara khusus bertujuan untuk

1. Melakukan *bioassay guided fractionation* dari ekstrak metanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav)
2. Menentukan nilai konsentrasi hambat 50% (IC_{50}) fraksi dari ekstrak metanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav)
3. Menentukan nilai konsentrasi sitotoksitas (CC_{50}) fraksi dari ekstrak metanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav)

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah mendapatkan fraksi aktif antivirus hepatitis C dari daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) yang potensial sehingga dapat dikembangkan dan ditemukan senyawa marker aktif anti-HCV dalam pengembangan obat herbal pada tanaman sirih merah.