

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Alcohol Liver Diseases (ALD) merupakan penyebab dari sirosis hati. Penggunaan alkohol secara signifikan akan berasosiasi pada lebih dari 60 jenis penyakit dan cedera, sehingga kejadian kematian (mortalitas) akibat *ALD* pada setiap tahunnya kira-kira mencapai 2,25 juta. Saat ini *ALD* termasuk salah satu dari sepuluh penyebab kematian di dunia dan fibrosis hati ataupun sirosis hati yang disebabkan oleh penyalahgunaan alkohol merupakan masalah kesehatan terbesar di seluruh negara. Lebih dari 60% pasien dengan sirosis hati dan hepatitis alkoholik hanya memiliki harapan hidup selama empat tahun (Saucedo, 2013). *ALD* terdiri dari spektrum penyakit yaitu *alcoholic fatty liver*, hepatitis alkoholik, fibrosis alkoholik, sirosis, dan kanker hepatoselular.

Antara 20-40% peminum alkohol berat yang persisten akan mengalami penyakit hati yang lebih serius, seperti hepatitis alkoholik, komplikasi hipertensi portal, dan kondisi lainnya. Konsumsi alkohol yang menyebabkan hal tersebut diperkirakan hingga 80g alkohol per hari, setara dengan enam sampai delapan minuman setiap hari selama beberapa tahun (Saucedo, 2013).

Konsumsi alkohol di dunia menyebabkan kematian lebih dari 3,3 juta orang setiap tahunnya atau 5,9% dari semua kematian (WHO, 2014). Penduduk di Amerika Serikat diperkirakan lebih dari 85% pernah mengonsumsi alkohol

sekurang-kurangnya sekali seumur hidupnya dan sekitar 51% dari semua orang dewasa di Amerika Serikat merupakan pengguna alkohol yang cukup rutin hingga sekarang ini (Utina, 2012). Dari data Riskesdes 2007 terjadi kenaikan prevalensi peminum alkohol pada tahun 2011 di Indonesia. Terbukti dari penelitian prevalensi penduduk laki-laki umur 15 tahun ke atas yang minum alkohol pada tahun 2011 adalah 4,5 % di perkotaan dan 5,2 % di perdesaan (Suhardi, 2011).

Penyalahgunaan alkohol lebih umum terjadi di masyarakat yang berpendapatan rendah dan kurangnya pendidikan. Sekurang-kurangnya sekitar 200.000 kematian yang berhubungan dengan alkohol tiap tahunnya. Kelompok usia dengan presentasi penggunaan alkohol tertinggi adalah antara 20 tahun hingga 35 tahun, sedangkan dari jenis kelamin laki-laki secara bermakna lebih mungkin menggunakan alkohol daripada wanita. Penggunaan alkohol dari segi ras lebih banyak terdapat pada kaum kulit putih dibandingkan dengan kaum kulit hitam (Utina, 2012).

Salah satu masyarakat Indonesia yang membudayakan mengkonsumsi alkohol adalah masyarakat Desa Motoling Dua di Kecamatan Motoling Kabupaten Minahasa Selatan. Di daerah tersebut sangat mudah menjangkau tempat yang memproduksi jenis minuman alkohol tradisional dan harganya relatif murah (Paat, *et al.*, 2013). Penelitian yang sama di Kabupaten Minahasa Selatan tepatnya di Desa Tompasobaru II mendapatkan hasil bahwa laki-laki dalam penelitian sebagian besar telah mengonsumsi alkohol >10 tahun (Komaling, *et al.*, 2013).

Menurut Peraturan Presiden Nomor 74 Tahun 2013 tentang “Pengendalian dan Pengawasan Minuman Beralkohol”, dari cara pembuatannya, minuman beralkohol yang diizinkan beredar di Indonesia ada dua jenis, yaitu:

1. Minuman Beralkohol : adalah minuman yang mengandung etil alkohol atau etanol (C_2H_5OH) yang diproses dari bahan hasil pertanian yang mengandung karbohidrat dengan cara fermentasi dan destilasi atau fermentasi tanpa destilasi.
2. Minuman Beralkohol Tradisional : adalah minuman beralkohol yang dibuat secara tradisional dan turun temurun yang dikemas secara sederhana dan pembuatannya dilakukan sewaktu-waktu, serta dipergunakan untuk kebutuhan adat istiadat atau upacara keagamaan. (Peraturan Presiden Republik Indonesia, 2013).

Jenis alkohol yang dikonsumsi oleh penduduk laki-laki 15 tahun keatas adalah bir 24,7 %, *likuor* (*whiskey, vodka* dll) 9,7 %, *wine* 22,5 % dan alkohol tradisional 43,1 (Suhardi, 2011).

Mengonsumsi alkohol pun sudah dilarang oleh Allah. Terpapar jelas dalam surat al-maidah ayat 90

لَعَلَّكُمْ فَاجْتَنِبُوهُ الشَّيْطَانُ عَمَلٌ مِّن رَّجْسٍ وَالْأَزْلَمُ وَالْأَنْصَابُ وَالْمَيْسِرُ الْخَمْرُ إِنَّمَا ءَامَنُوا الَّذِينَ يَأْتِيهَا
تُفْلِحُونَ

“Artinya : Hai orang-orang yang beriman, sesungguhnya (meminum) khamar, berjudi, (berkorban untuk) berhala, mengundi nasib dengan panah, adalah termasuk perbuatan syaitan. Maka jauhilah perbuatan-perbuatan itu agar kamu mendapat keberuntungan.”

Keberuntungan yang dimaksud dalam ayat tersebut salah satunya adalah terhindar dari penyakit-penyakit serius yang diakibatkan oleh alkohol. Ada lebih dari 60 jenis penyakit yang merupakan efek jangka panjang minum alkohol, yang fatal misalnya sirosis hati, kanker hati, bunuh diri, dan dementia (Suhardi, 2011). Keracunan akut alkohol umumnya juga tidak menyebabkan gangguan fungsi hati menetap. Konsumsi secara kronik akan menyebabkan berbagai kerusakan yang berhubungan dengan dosis. Efek dapat berupa terjadinya infiltrasi lemak, hepatitis, dan sirosis (Katzung, 2002).

Pemberian alkohol 20% secara kronis pada penelitian menggunakan tikus Wistar memberikan efek kerusakan jaringan hati yang luas. Kerusakan tersebut ditandai dengan pembengkakan sel hati dengan sitoplasma yang keruh. Keseluruhan sel hati tampak tersusun rapat satu sama lain dengan nukleus tetap di tengah (Suaniti, *et al.*, 2012). Kerusakan hati berkaitan dengan akumulasi asetaldehid yang berlebihan pada jaringan hati tikus yang diberikan alkohol dosis tinggi dalam waktu yang lama. Akumulasi asetaldehid meningkatkan stres oksidatif atau nitrosatif, mengganggu fungsi mitokondria, meningkatkan produksi sitokin proinflamasi, mengaktifasi sinyal kematian sel dan menurunkan kadar antioksidan tubuh (Moon, *et al.*, 2007). Gangguan seperti itulah yang tampaknya menyebabkan kerusakan sel yang meluas di dalam jaringan hati (Suaniti, *et al.*, 2012). Saat ini mulai banyak penelitian dalam bidang pengobatan atau rehabilitasi sebuah penyakit dengan melihat efek perbaikan sel atau jaringan nya.

Peningkatan radikal bebas akibat pemberian alkohol akan mengaktifkan *nuclear factor* yang akan meningkatkan *tumor necrosis factor* (TNF alfa) yang berperan terhadap nekrosis dan inflamasi pada hati. Dibutuhkan suatu zat yang dapat mengurangi aktivitas *reactive oxygen species (ROS)* dalam sistem tubuh. Salah satu sumber alam yang dapat digunakan adalah pegagan (*Centella asiatica*).

Daun pegagan (*Centella asiatica*) adalah tanaman yang sudah dikenal sejak lama dan sudah dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia. *Centella asiatica* mengandung beberapa komponen beraktivitas biologis yang bermanfaat dalam kesehatan. Beberapa kandungan *Centella asiatica* adalah asam bebas, mineral, vitamin B dan C dan yang menjadi dikandung utama dari *Centella asiatica* adalah steroid (*triterpenoid glycoside*). Dimana komponen dari *triterpenoid glycoside* terdiri dari asiaticosida dan madecassosida yang mempunyai aktivitas penyembuhan luka, berfungsi meningkatkan perbaikan dan penguatan sel-sel tubuh, stimulasi pertumbuhan kuku, rambut, dan jaringan ikat. Terdapat juga kandungan saponin yang mempunyai manfaat mempengaruhi *collagen* (tahap pertama dalam perbaikan jaringan). Kandungan kimia yang diduga memiliki efek terapeutik adalah *Centella Asiaticosid Selected Triterpenoid (CAST)* terutama asam asiaticosida (glikosida asiaticosida). Secara umum, pegagan berkasiat sebagai hepatoprotektor yaitu melindungi sel hati dari berbagai kerusakan akibat racun dan zat berbahaya (Setiawan, 2006).

Ekstrak daun pegagan dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor karena mampu meningkatkan enzim antioksidan seperti superoksidan dismutase (SOD), katalase, glutathione peroxidase dan antioksidan glutathione (GSH). Enzim-enzim tersebut sebagian besar didapatkan pada organ hati (Syifaiyah, 2008). Maka dari itu, daun pegagan yang merupakan tanaman alamin dapat dimanfaatkan untuk merehabilitasi kerusakan hepar. Seperti yang di jelaskan dalam surat QS. Asy Syu'ara ayat 7 :

كريمِ زَوْجٍ كُلِّ مَنْ فِيهَا أَنْبَتْنَا كَمْ الْأَرْضِ إِلَى يَرَوَا أَوْلَمْ
 “Artinya : Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?”

Dalam surat tersebut dijelaskan bahwa Allah telah menumbuhkan tumbuhan-tumbuhan yang baik. Baik dalam hal ini bisa diartikan baik dalam menjaga kesehatan tubuh dan obat herbal untuk penyakit-penyakit di dunia. Salah satunya daun pegagan (*Centella asiatica*) (Syifaiyah, 2008).

Dilihat dari tingginya presentase penyalahgunaan alkohol di Indonesia maupun di dunia, gangguan yang diakibatkan oleh konsumsi alkohol berlebihan serta mahalnya biaya pengobatan yang ditimbulkan, maka perlu diadakan penelitian untuk mendapatkan pengobatan alternatif bagi penderita *ALD* agar penderita mendapatkan pengobatan yang relatif lebih murah. Salah satunya dengan pengujian efektifitas *Centella asiatica* dalam merehabilitasi peradangan hepar akibat alkohol yang dapat dilihat berdasarkan derajat kerusakan sel hepar pada preparat histologi.

B. Rumusan Masalah

Apakah ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) berpotensi digunakan sebagai herbal yang dapat merehabilitasi hepar hepatitis alkoholik pada mencit (*Mus musculus*) yang dilihat melalui pengamatan derajat kerusakan sel hepar pada preparat histologi ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui potensi daun pegagan (*Centella asiatica*) dalam rehabilitasi sel hepar hepatitis alkoholik.

2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui derajat kerusakan sel hepar mencit pada kelompok-kelompok perlakuan (Kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif dengan terapi prednisolon 0,1044 mg/kgBB, perlakuan ekstrak *Centella asiatica* 55 mg/kgBB, perlakuan ekstrak *Centella asiatica* 110 mg/kgBB, dan perlakuan ekstrak *Centella asiatica* 220 mg/kgBB).
- b. Mengetahui perbedaan derajat kerusakan sel hepar antar kelompok perlakuan.

D. Manfaat Penelitian

1. Masyarakat dan Dinas Kesehatan

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat tentang fungsi daun pegagan (*Centella asiatica*) terhadap

gambaran histopatologi hepar hepatitis alkoholik. Tambahan informasi ilmiah akan memberi peluang alternatif pengobatan yang terjangkau bagi pasien dengan hepatitis alkoholik atau karena penyakit hepar karna alkohol lainnya.

2. Pengembangan Ilmu Farmasi

Membuka kesempatan bagi perusahaan farmasi untuk mengembangkan teknologi *nanomedicine* sebagai terapi hepatitis alkoholik atau penyakit hepar karna alkohol lainnya.

3. Pengembangan Ilmu Kedokteran

Sebagai referensi bagi penelitian selanjutnya yang akan melanjutkan penelitian mengenai potensi ekstrak daun pegagan dalam rehabilitasi hepatitis alkoholik.

E. Keaslian Penelitian

Sepengetahuan peneliti, penelitian mengenai fungsi daun pegagan (*centela asiatica*) dalam rehabilitasi hepatitis alkoholik pada sel hepar mencit (*mus ausculus*) yang diinduksi alkohol belum pernah dilakukan. Penelitian yang terkait dengan penelitian ini adalah :

1. Penelitian Baiq Syifaiyah (2008) yang berjudul “PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN PEGAGAN (*CENTELA ASIATICA*) TERHADAP KADAR SGPT DAN SGOT HATI MENCIT (*MUS MUSCULUS*) YANG DIINDUKSI DENGAN PARASETAMOL”
Metodologi penelitian ini dengan rancangan acak lengkap (RAL) factorial

serta untuk menganalisis preparat histologi dengan menggunakan metode eksperimen kualitatif. Hasil yang didapatkan adalah besarnya penurunan nilai SGPT dan SGOT yang dicapai dipengaruhi oleh besarnya dosis yang diberikan dan tanaman pegagan ini tidak toksik atau beracun sehingga aman dikonsumsi dalam dosis yang tinggi.

Persamaan dengan penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) yang terdiri dari 3 dosis yang berbeda dan pembedahan subjek penelitian untuk diambil organ hatinya dan dibuat preparat histologi.

Perbedaan terletak pada desain penelitian. Penelitian sebelumnya menggunakan desain eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) pola faktorial, dengan dua faktor yaitu faktor pertama: pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*), sedangkan penelitian ini menggunakan desain eksperimental murni dengan rancangan *post test control group design*.

2. Penelitian Yudhi Prasetyo (2011) yang berjudul "PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KUNYIT KUNING (*CURCUMA LONGA*) DALAM MENCEGAH KERUSAKAN HEPAR MENCIT (*MUS MUSCULUS*) YANG DIINDUKSI ALKOHOL". Metodologi penelitian eksperimental laboratorium dengan subjek hewan coba Mencit (*Mus musculus*). Hasil yang didapatkan adalah ekstrak kunyit kuning

mempunyai efek protektif terhadap kerusakan sel hepar mencit akibat paparan alkohol dosis 0,028ml/20 gr BB mencit.

Persamaan terletak pada objek pemeriksaan hasil perlakuan berupa kerusakan sel hepar setelah diberi paparan atau diinduksi alkohol dan persamaan metodologi penelitian berupa eksperimental laboratorik dengan subjek hewan coba Mencit (*Mus musculus*).

Perbedaannya terletak pada dosis alkohol yang diinduksi pada subjek percobaan sebesar 0,028ml/20 gr BB mencit, sedangkan penelitian ini menggunakan dosis 1,12 mg/20gBB peroral 1 kali sehari selama 21 hari.

3. Penelitian Ni Made Suaniti dan kawan-kawan (2012) yang berjudul “KERUSAKAN HATI AKIBAT KERACUNAN ALKOHOL BERULANG PADA TIKUS WISTAR” . Rancangan penelitian true randomized experimental post test only control group design. Hasil yang didapatkan bahwa pemberian alkohol 20% peroral secara kronis mengakibatkan perubahan struktur mikroskopis (nekrosis) jaringan hati pada tikus Wistar. Kerusakan jaringan hati terjadi akibat pemakaian alkohol secara berulang yang disertai dengan peningkatan kadar ALDH dalam serum tikus Wistar.

Persamaan terletak pada rancangan penelitian dengan *post test only control group design*, pembacaan preparat hepar, dan pemberian alkohol secara kronis untuk membuat subjek mengalami peradangan hepar.

Perbedaannya terletak pada dosis alkohol yang akan diberikan dan marker yang menentukan kerusakan atau perbaikan hepar akibat alkohol. Dimana penelitian sebelumnya menggunakan peningkatan ALDH sedangkan penelitian ini menggunakan pengaruh ekstrak daun pegagan yang dilihat pada sel hepar.

