

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tubuh manusia pada metabolisme normal menghasilkan partikel berenergi tinggi dalam jumlah kecil yang dikenal sebagai radikal bebas. Radikal bebas dan sejenisnya diproduksi dalam sistem biologis pada pertahanan anti mikroba, melalui aksi monooksigenase yang berfungsi ganda, oleh berbagai enzim oksidatif seperti *xanthine oxidase*, dan autooksidasi dengan mediator bahan logam berat atau *quinines*. Radikal bebas juga ditemukan pada lingkungan sekitar kita. Ada berbagai sumber peningkatan radikal bebas, termasuk logam tertentu (seperti besi), asap rokok, polusi udara, obat-obat tertentu, racun, *highly processed foods* dan bahan tambahan makanan, sinar ultraviolet, dan radiasi (Arief, 2008). Radikal bebas dan bahan sejenisnya dalam konsentrasi tinggi berbahaya bagi makhluk hidup dan merusak bagian pokok sel.

Pada tubuh yang sehat keberadaan prooksidan berimbang dengan antioksidan, akan tetapi pada keadaan tertentu keseimbangan ini dapat terganggu, dan disebut stres oksidatif. Stres oksidatif disebabkan oleh radikal bebas, seperti *reactive oxygen species (ROS)*, antara lain superoksida, peroksil, alkoksil, hidroksil dan nitrit oksida. ROS memiliki sebuah elektron tidak berpasangan di orbit terluarnya. Sejumlah kecil ROS dibentuk secara langsung sebagai produk sampingan dari proses redoks, seperti fosforilasi oksidatif di mitokondria dan β -oksidasi asam

bahan kimia atau infeksi (Wu & Cederbaum, 2004). Produksi berlebih dari ROS dapat merusak sel-sel lemak, asam nukleat, protein dan mengakibatkan peroksidasi lemak, ketidakstabilan genom atau mutasi genetik; pembentukan protein karbonil dan inaktivitas enzimatik mengakibatkan proses degenerasi sehingga memunculkan penuaan (Martin *et al*, 1996; Berlett & Standtman, 1997; Finkel & Holbrook, 2000).

Stress oksidatif saat ini diketahui sebagai salah satu penyebab utama terjadinya kerusakan jaringan. Selain itu, sel-sel lain seperti fibroblast diaktivasi oleh kondisi stress oksidatif dan dihambat oleh antioksidan (Lee *et al*, 2001). Beberapa penelitian lain menyatakan stress oksidatif berperan penting dalam fibrosis hepar karena aktivasi sel stellat. Sel stellat hepar berperan penting dalam patogenesis fibrosis hepar dengan memproduksi matriks ekstraseluler, dan perluasannya tergantung pada proliferasi dan aktivasi sel stellat. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Friedman (2000), bahwa mediator utama yang menyebabkan fibrosis hepar adalah sel stellat hepar, sehingga penghambatan aktivasi sel stellat dianggap sebagai satu cara utama untuk mencegah progresifitas fibrosis hepar.

CC14 merupakan salah satu penyebab aktivasi sel stellat dan menstimulasi ekspresi gen kolagen (Issa *et al*, 2002). Penelitian lain oleh Muriel (2009) menghasilkan kesimpulan bahwa CC14 menyebabkan fibrosis dan sirosis hepar melalui mekanisme aktivitas sel stellat hepar akibat induksi dari sifat radikal

sel stellat hepar, CCl₄ dapat menyebabkan kerusakan hepatoseluler dan merupakan salah satu agen hepatotoksik yang sering digunakan dalam penelitian.

Hepar merupakan organ utama tubuh yang sangat penting peranannya dalam metabolisme tubuh akan tetapi hepar sangat rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas (Praningrum, 2007). Tanda yang jelas dari kerusakan hepar adalah kebocoran enzim seluler ke dalam plasma, ketika membran plasma sel hepar rusak. Salah satu enzim yaitu alkali fosfatase (ALP) yang normalnya terletak dalam sitosol menjadi terlepas ke dalam aliran darah. Perkiraan jumlah enzim tersebut dalam plasma merupakan penanda yang berguna untuk mendeteksi kerusakan hepatoseluler (Fauci *et al*, 2008). Peningkatan ALP merupakan hasil dari peningkatan sintesis enzim ini oleh sel-sel yang melapisi kanalikuli empedu, yang terletak didalam maupun diluar hepar. Tingginya ALP serum plasma juga terjadi pada penyakit infiltratif hepar, karena lesi, tumor dan sebagainya (Gaw *et al*, 2008). Henryk dkk (2009) menyatakan belum ada tes laboratorium yang spesifik terhadap kerusakan hepar akibat obat atau toksin, namun tes kadar serum ALP masih dianggap sebagai salah satu parameter terbaik untuk mendeteksi kerusakan hepar akibat obat atau racun. Sehingga, pada penelitian ini peneliti memilih kadar ALP plasma sebagai variabel tergantung.

Untuk mencegah kerusakan dan mempertahankan kondisi normal hepar terutama karena stress oksidatif, dibutuhkan obat-obatan atau agen hepatoprotektif yang efektif dan alami. Obat-obatan yang tersedia saat ini memiliki efek yang kecil terhadap kerusakan hati yang parah karena stress oksidatif, sehingga

sumber makanan dan obat-obatan herbal, karena kandungan herbalnya memiliki efek menstimulasi atau meregenerasi hepatosit dan mengembalikan aktivitas sistem hepatis melalui mekanisme anti-hepatotoksik, antioksidan dan aktivitas antihiperlipidemia (Lee *et al*, 2004). Perlindungan terhadap kerusakan akibat radikal bebas dilakukan oleh enzim yang membuang ion superoksida dan hidrogen peroksida, reduksi enzim peroksidasi lipid yang berhubungan dengan oksidasi glutathione, reaksi non-enzimatik peroksidasi lemak dengan vitamin E, dan reaksi radikal dengan senyawa tertentu seperti vitamin C dan E, karoten, *ubiquinone*, asam urat, dan polifenol dalam bentuk relatif stabil dan bertahan cukup lama untuk bereaksi dengan produk non-radikal (Murray *et al*, 2010).

Salah satu buah asli Indonesia yang berpotensi karena mengandung vitamin dan zat-zat penting lain adalah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) Mursito (2002) dan Dalimartha (2002) menyatakan, dari berbagai penelitian didapatkan bahwa dalam belimbing wuluh terdapat kandungan zat aktif berupa saponin, tanin, flavonoid, glukosida, asam formiat, asam sitrat, dan beberapa mineral, serta banyak mengandung kalsium oksalat serta kalium. Selain zat-zat aktif tersebut, belimbing juga mengandung beberapa jenis vitamin, antara lain vitamin A, C, E, thiamin, riboflavin, dan niasin (Subhadrabandhu, 2001). Vitamin merupakan antioksidan yang ideal untuk meningkatkan perlindungan jaringan dari kondisi stress oksidatif, karena mudah, efektif dan aman walaupun dikonsumsi dalam konsentrasi besar (Kanter *et al*, 2005; Cadenas *et al*, 2002). Berdasarkan penelitian Vera Lucia dkk (2001), kandungan vitamin C buah belimbing wuluh

kematangan buah. Vitamin C merupakan antioksidan tipe pereduksi, yang mentransfer atom H atau oksigen, atau bersifat pemulung (Hariyatmi, 2004). Sedangkan vitamin E adalah membran primer terikat, larut lemak, antioksidan pemecah rantai yang melindungi membran sel terhadap peroksidasi lipid (Bulger *et al*, 2003, Gulec *et al*, 2006; Ognjanović *et al*, 2003; Soylu *et al*, 2006). Vitamin C bekerja secara sinergis dengan vitamin E. Vitamin E yang teroksidasi radikal bebas dapat beraksi dengan vitamin C kemudian akan berubah menjadi tokoferol setelah mendapat ion hidrogen dari vitamin C (Belleville-Nabeet, 1996)

Mengingat keberadaan belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yang cukup banyak di Indonesia dan belum banyak dimanfaatkan sebagai sumber obat herbal dan berdasar firman Allah SWT dalam surat An Nahl ayat 11 yang berbunyi:

يُنْبِتُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِن
كُلِّ الثَّمَرَاتِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ ﴿١١﴾

Artinya: "Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanam-tanaman; zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan."

serta bukti-bukti penelitian lain diatas yang menunjukkan belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) memiliki potensi hepatoprotektif inilah yang mendorong

wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) terhadap kadar ALP plasma pada tikus putih (*Rattus novergicus*) dengan induksi CCl₄.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas, masalah yang dapat dirumuskan adalah apakah pemberian jus belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) secara rutin dan teratur selama 12 hari mempunyai efek hepatoprotektif dilihat dari kadar ALP plasma darah tikus putih (*Rattus Novergicus*)?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektif pemberian jus belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dengan parameter kadar ALP plasma darah pada tikus putih (*Rattus Novergicus*).

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi :

1. Ilmu kedokteran

Dapat dijadikan referensi ilmiah untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian jus belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) terhadap kadar ALP pada tikus putih pasca stres oksidatif dengan induksi karbon tetraklorid (CCl₄).

2. Masyarakat

Apabila pemberian jus belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) terbukti efektif secara alamiah sebagai agen hepatoprotektor yang aman, selektif, relevan dan rasional, maka penelitian ini sangat potensial untuk dikembangkan guna

meningkatkan nilai belimbing wuluh sehingga dapat menjadikan belimbing wuluh sebagai sumber komoditas baru.

3. Peneliti lain

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat dan dapat dijadikan sebagai data ilmiah tambahan serta dapat memberikan informasi manfaat jus belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) sebagai agen hepatoprotektor.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang manfaat belimbing wuluh yang pernah diteliti adalah “*Hepatoprotective Effect of Averrhoa bilimbi Linn. Against Carbon Tetrachloride Induced Hepatic Damage In Rats*” oleh Dnyaneshwar M. Nagmoti, Shekhar B. Yeshwante, Shaijesh S. Wankhede, dan Archana R. Juvekar tahun 2010. Penelitian ini menganalisis tentang ekstrak daun Belimbing wuluh sebagai agen hepatoprotektif dan antioksidan. Perbedaan penelitian peneliti dengan penelitian yang dilakukan oleh Nagmoti *et al* adalah penelitian peneliti menggunakan jus