

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang

Hepar merupakan organ kunci pengaturan homeostasis di dalam tubuh. Salah satu fungsi hepar adalah sebagai pelindung tubuh dari racun yang tidak diinginkan (Sembiring & Levita, 2020). Fungsi hepar dalam metabolisme parsial maupun komplet serta eliminasi obat menyebabkan hepar menjadi organ yang paling rentan terkena efek samping obat (Loho & Hasan, 2014).

Penyakit hepar sebagai masalah kesehatan utama di seluruh dunia sering ditemukan di negara berkembang (Jangid *et al.*, 2020). Konsumsi senyawa asing bagi tubuh (xenobiotik), termasuk racun industri, agen farmakologis, serta pengobatan nonkonvensional dapat mengakibatkan terjadinya jejas hepar (Afiarahma & Witjahyo, 2015; Kasper *et al.*, 2015). Jejas hepar imbas obat (*drug-induced liver injury*, DILI) atau hepatotoksisitas imbas obat, didefinisikan sebagai hepatotoksisitas akibat berbagai obat, herbal, atau xenobiotik lainnya, yang selanjutnya mengakibatkan kelainan pada tes hepar atau disfungsi hepar dengan eksklusi etiologi yang beralasan. Insidensi tahunan DILI berkisar antara 1,3 hingga 19 per 100.000 di berbagai basis data, bergantung pada asal negara, jenis data, dan metode dalam mendapatkan informasi (Abid *et al.*, 2020). Di Asia, insidensi DILI cenderung lebih umum daripada bagian lain di dunia (Devarbhavi *et al.*, 2021). Hepatotoksisitas imbas obat adalah penyebab utama terjadinya gagal hati akut (Kasper *et al.*, 2015) dan dapat berkembang menjadi cedera hepar kronis yang berlangsung lebih dari enam bulan serta dapat progresif menjadi gagal hati yang memerlukan transplantasi hepar atau menyebabkan kematian (Suh, 2020). Di Indonesia, data statistik yang menunjukkan insidensi DILI belum tersedia. Insidensi DILI yang sebenarnya juga sulit diketahui. Sistem pelaporan yang belum memadai, kesukaran mendeteksi atau mendiagnosis, dan minimnya observasi terhadap pasien yang mengalami DILI menyebabkan jumlah aktual kasus dapat jauh lebih besar (Loho & Hasan, 2014).

Indikator potensi terjadinya hepatotoksisitas adalah adanya produksi senyawa radikal, khususnya *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen*

*species* (RNS), yang juga merupakan kejadian awal akibat dari penggunaan obat hepatotoksik. Ketidakseimbangan tubuh dalam produksi dan eliminasi senyawa oksigen dan nitrogen reaktif serta adanya penurunan produksi antioksidan dapat terjadi bila ada stres oksidatif atau nitrosatif di dalam tubuh. Kematian sel melalui mekanisme nekrosis dan/atau apoptosis yang menyebabkan cedera seluler dan jaringan dapat terjadi akibat tingkat ROS dan stres oksidatif yang besar. Sel utama yang mengalami cedera akibat stres oksidatif di hepar adalah sel parenkim yang di dalamnya terdapat mikrosom, mitokondria, dan peroksisom yang dapat menghasilkan ROS. Stres oksidatif juga dapat menginduksi TNF- $\alpha$  dan sitokin lainnya yang diproduksi oleh sel kupffer sehingga peningkatan inflamasi dan apoptosis dapat terjadi (Li *et al.*, 2015).

Delima (*Punica granatum L.*) yang digunakan seperti agen hepatoprotektif (Jangid *et al.*, 2020), banyak ditanam di Asia Tenggara, Cina bagian selatan, dan India. Delima sering digunakan untuk pengobatan tradisional, konsumsi sebagai makanan dan juga sebagai hiasan (Widyarman *et al.*, 2018). Tiga puluh lima senyawa fenolik ditemukan di dalam delima. Dua puluh delapan di antaranya secara tentatif diidentifikasi termasuk dalam empat kelas senyawa fenolik yang berbeda, antara lain antosianin, asam fenolik, flavonoid, serta tanin terhidrolisis (Russo *et al.*, 2018). Dari komposisi polifenol menunjukkan bahwa delima memiliki sifat anti-inflamasi, antiproliferatif, anti-hipertensi, anti-invasif, antimetastasis, pemicu apoptosis, dan antioksidan dengan kapasitas yang tinggi (Doostan *et al.*, 2019). Penggunaan antioksidan menjadi strategi kuratif yang rasional dalam mencegah dan menyembuhkan penyakit hepar yang melibatkan stres oksidatif. Antioksidan alami yang terkandung dalam tanaman sering kali memiliki sifat antioksidan yang kuat, kemampuan pembersihan radikal bebas, serta anti-inflamasi (Li *et al.*, 2015).

Dalam banyak kasus DILI, histologi hepar dianggap membantu dalam memperkuat diagnosis atau menyingkirkan penyebab potensial cedera hepar lainnya (Kleiner *et al.*, 2014). Pemulihan parenkim hepar ditemukan pada gambaran histopatologi jaringan hepar tikus dengan keadaan hepatotoksisitas yang diinduksi asetaminofen dan diberikan ekstrak metanol kulit buah delima (Ahmad *et al.*, 2016). Penelitian yang dilaksanakan oleh Doostan *et al.* (2019) melaporkan bahwa ekstrak metanol kulit buah delima dan ekstrak metanol biji delima dapat melindungi

hepar terhadap perubahan histopatologi dan enzimatik (*alanine aminotransferase* dan *gamma glutamil-transferase*) yang diinduksi oleh methotrexate pada tikus. Di samping itu, studi yang dilaksanakan oleh Çalışkan *et al.* (2016) menunjukkan bahwa jus buah delima juga dapat mencegah kerusakan hepar akut akibat parasetamol dengan mempertimbangkan perubahan antioksidan dan histopatologi. Tingkat zat asam tiobarbiturat reaktif (*Tiobarbituric Acid Reactive Substance*, TBARS) yang didasarkan pada pengukuran peroksidasi lipid oksidatif pada kelompok yang diberikan parasetamol dan jus delima ditemukan secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan parasetamol. Hasil ini menunjukkan jus buah delima juga dapat melindungi hepar dari stres oksidatif.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan di atas, peneliti tertarik untuk meneliti potensi delima (*Punica granatum*) sebagai hepatoprotektor terhadap perbaikan histopatologi hepar berupa berkurangnya apoptosis, nekrosis, dan infiltrasi *inflammatory cell* pada keadaan hepatotoksisitas imbas obat yang terfokus disebabkan oleh obat secara *in vivo* dalam bentuk *Systematic Literature Review* (SLR). Penggunaan metode SLR bertujuan menyajikan ringkasan terkini dari kondisi pengetahuan penelitian terhadap topik kesehatan dengan menilai penelitian primer secara sistematis. Semua bukti empiris yang sesuai dengan kriteria kelayakan yang telah ditentukan sebelumnya dikumpulkan agar dapat menjawab pertanyaan penelitian (Higgins *et al.*, 2021).

## **I.2. Rumusan Masalah**

Dari latar belakang yang sudah dibahas pada bahasan sebelumnya, rumusan masalah yang diangkat oleh peneliti adalah: “Bagaimana potensi delima (*Punica granatum*) sebagai hepatoprotektor terhadap perbaikan histopatologi hepar pada keadaan hepatotoksisitas imbas obat secara *in vivo*?”

## **I.3. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai potensi delima (*Punica granatum*) sebagai hepatoprotektor terhadap perbaikan histopatologi hepar pada keadaan hepatotoksisitas imbas obat secara *in vivo*. Penggunaan metodologi *Systematic Literature Review* diharapkan dapat membuahkan sebuah publikasi

berupa sintesis dan analisis jurnal terkait sehingga peningkatan pemanfaatan delima sebagai langkah preventif hepatotoksisitas diinduksi obat dapat terjadi.

#### **I.4. Manfaat Penelitian**

##### **I.4.1. Manfaat Teoritis**

Memberikan informasi mengenai potensi delima (*Punica granatum*) sebagai hepatoprotektor terhadap perbaikan histopatologi hepar pada keadaan hepatotoksisitas imbas obat secara *in vivo*.

##### **I.4.2. Manfaat Praktis**

1. Masyarakat

Sebagai salah satu sumber informasi mengenai pemanfaatan delima (*Punica granatum*) sebagai pengobatan alternatif hepatotoksisitas diinduksi obat.

2. Tenaga Medis

Menambah ilmu pengetahuan untuk para tenaga medis mengenai pemanfaatan delima (*Punica granatum*) sebagai pengobatan alternatif hepatotoksisitas diinduksi obat yang dapat dipertimbangkan dalam menangani pasien.

3. Institusi Pendidikan

Menambah informasi dan pengetahuan untuk mahasiswa lainnya agar dapat mengembangkan pengetahuan untuk penelitian selanjutnya.

4. Peneliti

Meningkatkan kemampuan peneliti dalam membuat suatu penelitian serta menambah wawasan mengenai potensi delima (*Punica granatum*) dalam melindungi hepar dengan keadaan hepatotoksisitas diinduksi obat.