

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang Masalah

Sumber daya alam hayati Indonesia sangat berlimpah dan beraneka ragam. Di antara 30.000 spesies tumbuhan yang hidup di kepulauan Indonesia, diketahui sekurang-kurangnya 9.600 spesies tumbuhan berkhasiat sebagai obat dan kurang lebih 300 spesies telah digunakan sebagai bahan obat tradisional oleh industri obat tradisional (Depkes RI, 2007).

Berdasarkan bukti secara turun temurun dan pengalaman (empiris) inilah, obat tradisional hingga kini masih digunakan oleh masyarakat Indonesia dan di banyak negara lain. Sebanyak 22,26% masyarakat Indonesia pada tahun 2008 menggunakan obat tradisional untuk mengobati sendiri penyakit yang dideritanya (Depkes RI, 2008).

Dewasa ini pola hidup modern semakin dipilih masyarakat seiring dengan terjadinya peningkatan taraf hidup, terjadi pergeseran pola konsumsi pangan kepada produk yang mengandung banyak lemak dan gula.

Peningkatan kolesterol dalam tubuh yang berkorelasi dengan peningkatan visceral adipose tissue (VAT) dapat menyebabkan resistensi insulin. Resistensi insulin dan defisiensi insulin merupakan penyebab diabetes melitus tipe dua. Diabetes melitus adalah sekelompok gangguan metabolit yang ditandai oleh hiperglikemi. Hal ini dihubungkan dengan

abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Diabetes melitus dapat disebabkan oleh kurangnya aktivitas fisik, stress, dan pola makan yang banyak mengkonsumsi gula serta karbohidrat (Triplitt *et al*, 2008).

Prevalensi diabetes di Indonesia berdasarkan wawancara tahun 2013 adalah 2,1%. Angka tersebut lebih tinggi dibanding dengan tahun 2007 (1,1%). Sebanyak 31 provinsi (93,9%) menunjukkan kenaikan prevalensi DM yang cukup berarti (Kemenkes RI, 2014). Proporsi penduduk Indonesia dengan usia diatas 15 tahun dengan kadar kolesterol total diatas nilai normal sebesar 35,9%. (Kemenkes RI, 2014).

Diupayakan penggunaan bahan alami seperti tanaman sebagai bahan untuk menurunkan konsentrasi kolesterol sekaligus sebagai antidiabetes. Oleh karena itu kajian tentang khasiat tanaman obat Indonesia yang mengandung senyawa antidiabetes dan antikolesterol perlu dilakukan. Sumber tanaman yang memiliki kedua aktivitas tersebut diantaranya adalah kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) dan perikarpium manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Pada beberapa penelitian sebelumnya kumis kucing yang mengandung Sinensetin, Asam kafeat, Asam rosmarinat dan Eupatorin (Ameer *et al*, 2012) terbukti dapat memberikan efek antidiabetes pada dosis 1,25g/kgBB memiliki efektifitas sebanding dengan metformin apabila diberikan selama 28 hari (Astuti, 2012) dan Ekstrak etanol kulit batang kumis kucing memberikan efek antihiperlipidemia pada dosis 500 dan 750 mg/kg pada tikus (Umbare, 2009).

Demikian pula dengan ekstrak kulit buah manggis (*G. mangostana* L.) sudah digunakan dalam pengobatan tradisonal dan telah diketahui

manfaatnya. Berbagai penelitian menunjukkan adanya senyawa xanthone, α mangostin, β mangostin, dan γ mangostin. Xanthone dapat menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan sel β pankreas akibat radikal bebas. Xanthone kulit manggis juga telah dibuktikan memiliki aktivitas antidiabetes. Ekstrak etanol kulit buah manggis pada dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB mempunyai efek terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit jantan (Pasaribu *et al.*, 2012).

Pada tahapan proses pengembangan obat, bahan yang memberikan efek terapi akan diteliti lebih lanjut pada beberapa spesies hewan, seperti tikus, mencit, anjing, dan primata. Dilakukan studi farmakokinetik dan percobaan farmakologi yaitu, toksisitas subakut, studi teratogenik, dan mutagenik (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Bahaya akibat pemaparan suatu zat pada manusia dapat diketahui dengan mempelajari efek kumulatif, dosis yang dapat menimbulkan efek toksik pada manusia, efek karsinogenik, teratogenik, mutagenik, dan lain-lain. Pada umumnya informasi tersebut dapat diperoleh dari percobaan menggunakan hewan uji sebagai model yang dirancang pada serangkaian uji toksisitas yang meliputi uji toksisitas akut oral, toksisitas subkronis oral, toksisitas kronis oral, teratogenisitas, sensitisasi kulit, iritasi mata, iritasi akut dermal, iritasi mukosa vagina, toksisitas akut dermal, dan toksisitas subkronis dermal. Pemilihan uji tersebut, tergantung dari tujuan penggunaan suatu zat dan kemungkinan terjadinya risiko akibat pemaparan pada manusia (BPOM, 2014).

Ekstrak daun kumis kucing dan perikarpium manggis yang masing masing memiliki efek antidiabetes dan antikoolesterol, bila dicampurkan kemungkinan akan memiliki potensi yang lebih baik daripada penggunaan tunggal dan dapat menjadi obat tradisional baik sebagai obat herbal

terstandar maupun fitofarmaka. Syarat utama sediaan kefarmasian adalah harus memenuhi persyaratan keamanan, efektifitas dan kualitas. Campuran ekstrak kering daun kumis kucing dan perikarpium manggis ditujukan untuk antidiabetes dan antikoolesterol yang membutuhkan pengobatan jangka panjang sehingga penting diketahui keamanannya setelah jangka waktu tertentu. Untuk memberikan bukti keamanan campuran ekstrak kering daun kumis kucing dan kulit buah manggis maka perlu dilakukan uji toksisitas.

Hati merupakan salah satu organ vital yang berfungsi untuk memetabolisme obat dan selain itu fungsinya adalah melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat berbahaya yang masuk dari luar, seperti obat atau herbal tertentu. Banyak diantara obat yang bersifat larut dalam lemak dan tidak mudah diekresikan. Metabolisme tubuh akan memproses obat melalui hati. Untuk itu, organ hati memiliki sistem enzim pada mikrosomnya yang dapat melakukan biotransformasi (dari obat) sehingga terbentuk metabolit yang lebih mudah larut dalam air dan dapat dikeluarkan melalui urin atau empedu. Banyak penyakit yang memang bisa diatasi dengan berbagai obat. Obat-obatan tetap merupakan bahan kimia yang sangat mungkin mempengaruhi fungsi organ dalam tubuh, terutama hati. Berdasarkan keterangan diatas, tidak mengherankan bila hati mempunyai kemungkinan yang cukup besar untuk 'dirusak' oleh obat. Lazimnya, istilah yang digunakan untuk obat penyebab kerusakan hati disebut 'obat penginduksi kerusakan hati' (*drug induced liver injury*). Sedangkan efeknya disebut hepatotoksik atau toksik ke hepar (hati). Prevalensi kerusakan hati akibat obat sangat tinggi, mulai dari kerusakan yang tidak permanen namun dapat berlangsung lama dan fatal (Suasono, 1985).

Hepatotoksisitas akibat obat harus selalu dipertimbangkan sebagai kemungkinan penyebab penyakit hati. Sebuah survei dari Acute Liver Failure Study Group (ALFSG) yang dilakukan pada pasien rawat inap di 17 rumah sakit Amerika Serikat menunjukkan bahwa obat yang diresepkan (termasuk asetaminofen) menyebabkan > 50% kasus gagal hati akut. Saat ini, efek hepatotoksik merupakan alasan utama terhentinya pengembangan obat lebih lanjut dan ditariknya obat yang telah disetujui oleh FDA dari pasaran (Andrade *et al*, 2007). Salah satu alasan penarikan obat di pasaran adalah karena obat-obat tersebut menyebabkan peningkatan kadar enzim-enzim di hati (DiPiro, 2005).

Pemeriksaan adanya kerusakan hati dapat dilakukan melalui pemeriksaan patologi makroskopik, mikroskopik histologi, diagnosis terhadap hasil ekskresi, sekresi dari hepar dan diagnosis terhadap fungsi biokimia yang spesifik. Dari beberapa enzim yang digunakan untuk membantu diagnosis adanya kerusakan parenkim hati yang lebih sering digunakan adalah SGPT dan SGOT (Price and Wilson, 2005).

Pada penelitian ini, pengujian hepatotoksik dilakukan melalui uji toksisitas subkronik dengan parameter histopatologi organ hati serta penentuan kadar GOT (Glutamat Oksaloasetat Transaminase) dan GPT (Glutamat Piruvat Transaminase) dalam serum untuk mengetahui derajat kerusakan yang mungkin ditimbulkan akibat pemakaian obat dalam jangka waktu tertentu sehingga akan diperoleh informasi tentang keamanan penggunaan campuran ekstrak kering daun *Orthosiphon stamineus* (kumis kucing) dan ekstrak kering perikarpium *Garcinia mangostana* L (manggis) sebagai alternatif dalam pengobatan diabetes dan antikolesterol.

Berdasarkan uraian di atas, dilakukan penelitian untuk menguji hepatotoksisitas kombinasi ekstrak daun kumis kucing dan perikarpium manggis pada mencit.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas, maka dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini, yaitu:

1. Apakah campuran ekstrak kering daun *Orthosiphon stamineus* (kumis kucing) dan ekstrak kering perikarpium *Garcinia mangostana* L (manggis) menunjukkan efek hepatotoksik terhadap mencit jantan dengan parameter aktivitas SGOT dan aktivitas SGPT?
2. Apakah campuran ekstrak kering daun *Orthosiphon stamineus* (kumis kucing) dan ekstrak kering perikarpium *Garcinia mangostana* L (manggis) menunjukkan efek hepatotoksik terhadap mencit jantan dengan parameter profil irisan histopatologi organ hati?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui efek hepatotoksik campuran ekstrak kering daun *Orthosiphon stamineus* (kumis kucing) dan ekstrak kering perikarpium *Garcinia mangostana* L (manggis) pada mencit jantan

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah :

1. Menentukan aktivitas enzim GOT dan GPT dari mencit jantan setelah diberikan campuran ekstrak kering daun *Orthosiphon stamineus* (kumis kucing) dan ekstrak kering perikarpium *Garcinia mangostana* L (manggis).
2. Menentukan profil irisan histopatologi dari hepar mencit jantan yang terpapar dengan campuran ekstrak kering daun *Orthosiphon stamineus* (kumis kucing) dan ekstrak kering perikarpium *Garcinia mangostana* L (manggis).

1.4. Manfaat penelitian

Memberikan informasi tentang keamanan penggunaan campuran ekstrak kering daun *Orthosiphon stamineus* (kumis kucing) dan ekstrak kering perikarpium *Garcinia mangostana* L (manggis) sebagai alternatif dalam pengobatan diabetes dan antikoolesterol.