

BAB I**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang Permasalahan**

Penyakit tidak menular (PTM) menyebabkan sedikitnya 70% kematian di dunia (World Health Organization, 2020). Meskipun penyakit ini tidak dapat ditularkan dari orang ke orang maupun dari binatang ke orang. Hal tersebut sejalan dengan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, 2013, dan 2018 yang menunjukkan kecenderungan peningkatan prevalensi PTM (KeMenKes RI, 2021). Salah satu penyakit tidak menular yang memiliki morbiditas, disabilitas dan fatalitas yang tinggi adalah osteoporosis. Osteoporosis merupakan kelainan tulang yang ditandai dengan kepadatan tulang yang rendah, gangguan arsitektur tulang, dan penurunan kekuatan tulang yang menjadi predisposisi terjadinya fraktur (Dipiro *et al.*, 2015). Menurut International Osteoporosis Foundation (IOF) 2020, osteoporosis adalah suatu penyakit tulang sistemik yang ditandai dengan menurunnya kekuatan tulang, sehingga tulang mudah patah atau biasa dikenal dengan keropos tulang.

Data Badan Litbang Gizi Depkes RI tahun 2005 menunjukkan prevalensi osteoporosis sebesar 10,3% dan prevalensi osteopenia sebesar 41,7%, berarti 2 dari 5 penduduk Indonesia berisiko osteoporosis (Kristiningrum, 2020). Osteoporosis diperkirakan akan meningkat seiring dengan meningkatnya populasi usia dan jumlah individu yang berisiko patah tulang. Di seluruh dunia, penyakit ini diperkirakan meningkat lebih dari dua kali lipat, sekitar 158 juta pada tahun 2010 akan menjadi 319 juta pada tahun 2040 (Chandran *et al.*, 2020).

Osteoporosis tidak bisa disembuhkan, namun perlu dilakukan suatu penatalaksanaan agar dapat meningkatkan kepadatan massa tulang, menghambat pengeroposan tulang, dan mencegah atau menurunkan risiko fraktur (Wąsowski *et al.*, 2017; Kristiningrum, 2020). Terapi farmakologi atau penggunaan obat untuk osteoporosis dapat dikategorikan sebagai agen antiresorptif diantaranya bisfosfonat, estrogen, kalsitonin, dan denosumab atau agen anabolik seperti raloxifen dan teriparatida. Pengobatan lini pertama untuk sebagian besar pasien osteoporosis pasca-menopause meliputi alendronat, risedronat, asam zoledronik, dan denosumab (Kristiningrum, 2020).

Selain terapi dengan obat, dapat juga dilakukan terapi dengan menggunakan bahan alam. Salah satu bahan alam yang berpotensi untuk terapi osteoporosis adalah tanduk rusa. Di Cina dan Korea sudah lama menggunakan tanduk rusa atau ranggah muda rusa sebagai salah satu bahan dasar racikan obat-obatan tradisional. Para tabib tradisional sudah mengklaim kemanjuran mengkonsumsi ranggah muda rusa dapat berpengaruh terhadap kinerja metabolisme tubuh, terutama yang berhubungan dengan peningkatan ketahanan tubuh dan kekuatan tubuh (*endurance*) serta kaitannya dengan osteoporosis. Terdapat catatan yang menunjukkan bahwa penggunaan tanduk atau ranggah muda telah dilakukan sejak tahun 168 SM (Semiadi *et al.*, 2004). Di Indonesia khususnya wilayah Sumatera dan Kalimantan terdapat spesies asli rusa yang menghuni hutan tropis tersebut bernama rusa sambar (*Cervus unicolor*). Saat ini, Dinas peternakan Kalimantan mulai gencar mengembangbiakkan rusa sambar dan penggunaan produk tanduk rusa sambar mulai banyak digemari bahkan telah menarik banyak perhatian sebagai obat tradisional (Nugroho *et al.*, 2016). Bagian rusa yang digunakan untuk bahan baku obat tradisional yang bernilai jual tinggi adalah bagian tanduknya yang masih terselubung *velvet*. Hal ini dikarenakan pada *velvet* mengandung banyak unsur mineral dan organik yang bermanfaat bagi tubuh (Semiadi dan Nugraha, 2004; Atmoko, 2007).

Hasil analisa kandungan pada tanduk rusa menunjukkan tingginya kandungan unsur mineral dan organik yang sangat dibutuhkan tubuh, baik untuk perawatan ataupun penyembuhan pada tubuh manusia. Sedangkan kandungan utamanya meliputi unsur mineral, kalsium, gugus poliamin, gugus fosfo, glikolipid (Semiadi *et al.*, 2004; Kawtikwar *et al.*, 2010). Dengan kandungan kalsium yang cukup besar yaitu sekitar 73% hidroksiapatit dan mineral yang terdapat pada bagian tanduk rusa yang keras serta memiliki komposisi mirip dengan tulang manusia, sehingga memiliki peran terapeutik untuk membantu mencegah atau mengobati osteoporosis (Kawtikwar *et al.*, 2010). Penelitian lain mengkaji terkait konsumsi tanduk rusa sambar terhadap laju pertumbuhan jaringan tulang femur, otot, testis, dan ketahanan fisik tikus putih, sebagai awal dalam memahami nilai guna ranggah muda asal daerah tropis sebagai *food supplement* menunjukkan adanya kinerja yang cukup positif (Semiadi *et al.*, 2012). Pada penelitian dengan ekstrak etanol dan air 70% tanduk rusa sambar dari Kalimantan Timur memiliki peran dalam remodeling tulang, karena mampu merangsang proliferasi osteoblas dan kandungan protein dalam tulang seperti kolagen tipe 1

dan sialoprotein tulang dan juga dapat memicu osteoblas diferensiasi melalui pembentukan nodul termineralisasi (Widyowati *et al.*, 2020). Penelitian (Sari, 2021; Widyowati *et al.*, 2021) juga menyebutkan bahwa ekstrak air dan etanol 70% tanduk rusa sambar dari Kalimantan timur memiliki aktivitas dalam meningkatkan kepadatan tulang. Berdasarkan penelitian pendahuluan diatas, dapat diketahui bahwa ekstrak tanduk rusa sambar (*Cervus unicolor*) memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai Obat Herbal Terstandar anti osteoporosis.

Penggunaan obat modern memiliki efek samping yang relatif besar jika dibandingkan dengan obat tradisional, tetapi perlu diperhatikan terkait kepastian bahan aktif dan konsistensinya yang belum dijamin terutama untuk penggunaan secara rutin pada obat tradisional (Katno dan Pramono, 2007). Sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk dapat membuktikan dan menjamin efektifitas serta keamanan dari bahan alam tersebut. Untuk memberikan pemanfaatan dan juga agar dapat digunakan pada pelayanan kesehatan, obat tradisional harus dapat dipertanggungjawabkan keamanan dan khasiat atau efektivitasnya dengan dilengkapi bukti dan dukungan yang sesuai dengan ketentuan. Jaminan keamanan obat tradisional dilakukan melalui uji toksisitas preklinis secara *in vivo* untuk mengetahui derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan sediaan uji pada waktu singkat maupun pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia (BPOM, 2014)

Uji toksisitas merupakan suatu uji yang digunakan untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis dari sediaan uji. Data yang diperoleh nantinya digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya untuk keamanan manusia. Uji toksisitas dilakukan menggunakan hewan uji sebagai model, hal ini berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Namun hasil uji toksisitas tidak dapat digunakan secara mutlak untuk membuktikan keamanan suatu bahan atau sediaan pada manusia, tetapi dapat memberikan petunjuk adanya toksisitas relatif dan membantu untuk identifikasi efek toksik bila terjadi pemaparan pada manusia (BPOM, 2014).

Pada penelitian ini akan dilakukan uji toksisitas akut dan subkronis oral menggunakan ekstrak etanol 70% tanduk rusa sambar (*Cervus unicolor*) terhadap hewan

coba mencit untuk uji toksisitas akut dan tikus putih untuk uji toksisitas subkronis guna memenuhi salah satu syarat obat herbal pada aspek keamanan. Alasan pemilihan hewan coba yang berbeda adalah karena pada uji toksisitas akut oral dilakukan dengan pemberian dosis tunggal dan dilanjutkan pengamatan LD₅₀ serta gejala toksisitas dimana tidak memerlukan data darah atau pun organ, selain itu juga dengan melihat aspek ekonomis sehingga dengan menggunakan hewan coba mencit dirasa cukup. Sedangkan untuk uji toksisitas subkronis selama 90 hari dilakukan dengan menggunakan hewan coba tikus karena pemberian sediaan berulang, apabila digunakan mencit akan rentan terjadi kematian ketika memberikan sediaan uji, selain itu nantinya dibutuhkan data darah dan organ hewan coba dimana dengan menggunakan hewan coba tikus dapat memperoleh kedua hal tersebut.

Uji toksisitas akut oral merupakan suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian sediaan uji yang diberikan secara oral dalam dosis tunggal, atau dosis berulang yang diberikan dalam waktu 24 jam. Tujuan uji toksisitas akut oral adalah untuk mendeteksi toksisitas intrinsik suatu zat, menentukan organ sasaran, kepekaan spesies, memperoleh informasi bahaya setelah pemaparan suatu zat secara akut, memperoleh informasi awal yang dapat digunakan untuk menetapkan tingkat dosis, merancang uji toksisitas selanjutnya, memperoleh nilai LD₅₀ suatu bahan atau sediaan, serta penentuan penggolongan bahan atau sediaan dan pelabelan (BPOM, 2014).

Uji toksisitas subkronis oral merupakan suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama 28 atau 90 hari. Uji toksisitas subkronis oral bertujuan untuk memperoleh informasi terkait efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut, informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu, informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (No Observed Adverse Effect Level / NOAEL), dan mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut (BPOM, 2014). Pada penelitian ini dilakukan toksisitas subkronis selama 90 hari, hal ini dikarenakan lamanya waktu pengobatan penyakit osteoporosis yaitu sekitar lima tahun atau lebih (Tu *et al.*, 2018). Sehingga pengujian sediaan yang penggunaannya secara klinis berulang dalam waktu 1-4 minggu berdasarkan peraturan BPOM tahun 2014 perlu dilakukan uji toksisitas subkronis oral selama 90 hari. Pada penelitian ini digunakan ekstrak etanol 70% tanduk rusa sambar (*Cervus unicolor*) dari Unit

Pelayanan Teknis Daerah (UPTD) Kalimantan timur sebagai sampel uji. Penggunaan pelarut etanol 70% didasarkan pada sifat polaritas senyawa atau kandungan dalam ekstrak tanduk rusa sambar yang berperan dalam meningkatkan kepadatan tulang diantaranya yakni gugus poliamine yang merupakan senyawa dengan struktur kimia yang bersifat polar sehingga akan lebih tertarik jika diekstraksi dengan menggunakan pelarut yang polar (air, etanol, dan lain-lain). Selain itu telah dilakukan pada penelitian sebelumnya bahwa penggunaan etanol 70% sebagai pelarut memiliki aktivitas dalam meningkatkan kepadatan tulang pada hewan coba (Sari, 2021; Widyowati *et al.*, 2021). Untuk mengetahui apakah ekstrak tanduk rusa sambar dapat menimbulkan efek toksisitas, maka perlu dilakukan uji toksisitas akut dan subkronis pada hewan coba mencit dan tikus.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol 70% dari tanduk rusa sambar (*Cervus unicolor*) menimbulkan efek toksisitas akut terhadap hewan coba mencit ?
2. Apakah ekstrak etanol 70% dari tanduk rusa sambar (*Cervus unicolor*) menimbulkan efek toksisitas subkronis terhadap hewan coba tikus putih?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan nilai LD₅₀ dari ekstrak etanol 70% tanduk rusa sambar (*Cervus unicolor*) pada mencit.
2. Menentukan parameter berat badan, kimia klinik, hematologi, dan bobot organ relatif hati, ginjal, jantung, paru, dan limpa pada tikus yang diberi ekstrak etanol 70% tanduk rusa sambar (*Cervus unicolor*) selama 90 hari secara oral.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait keamanan penggunaan ekstrak etanol 70% dari tanduk rusa (*Cervus unicolor*), serta data yang diperoleh dapat digunakan untuk memenuhi persyaratan sebagai sediaan obat herbal terstandar untuk terapi osteoporosis.