

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Obat herbal masih menjadi salah satu andalan untuk menjadi penanganan kesehatan pada 75-80% seluruh populasi di dunia, terlebih di negara berkembang. Menurut *World Health Organization* (WHO), obat herbal tradisional adalah obat alami, yang memiliki turunan substansi berasal dari tanaman dengan proses minimal atau tanpa proses pengolahan industri dan digunakan sebagai pengobatan lokal atau regional. Alasan penggunaan obat herbal adalah murah dan banyak tersedia, dan kepercayaan masyarakat akan tidak adanya efek samping (Majaz & Khurshid, 2016). Alasan tersebut menjadikan obat herbal menjadi semakin populer tidak hanya di negara berkembang seperti Indonesia, tetapi juga negara maju seperti Jerman dan Amerika Serikat (Dewoto, 2007).

Penggunaan obat herbal sayangnya tidak selalu aman (Chen *et al.*, 2010). Obat herbal dapat menjadi toksik ketika digunakan pada indikasi yang tidak tepat, penggunaan dengan dosis yang sangat besar, atau penggunaan dengan jangka waktu yang lama (Phua *et al.*, 2009). Beberapa suplemen dari obat herbal mengandung potensi efek samping berupa hepatotoksik. Chen *et al.* (2010) melaporkan terdapat 3 kasus kerusakan akut pada hati karena penggunaan suplemen herbal untuk menurunkan berat badan. Perkembangan dari kasus tersebut adalah 2 dari 3 pasien berkembang menjadi gagal hati, sehingga membutuhkan transplantasi hati.

Tanaman mahkota dewa atau *Phaleria macrocarpa* adalah tanaman herbal asli yang berasal dari Pulau Papua di Indonesia dan dapat tumbuh di area tropis (Alara *et al.*, 2016; Parhizkar, 2013). Kandungan antioksidan seperti alkaloid, saponin, dan phalerin dalam tanaman ini memiliki fungsinya masing-masing. Zat antioksidan ini berperan dalam penekanan jumlah *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merupakan radikal bebas. Buah ini diyakini memiliki berbagai macam senyawa untuk pengobatan seperti kanker, diabetes, hiperkolesterolemia, hipertensi, dan sebagainya (Parhizkar *et al.*, 2014).

Manfaat dari olahan buah mahkota dewa telah diteliti. Terdapat laporan bahwa pemberian ekstrak air daging buah mahkota dewa pada tikus jantan dapat

meningkatkan fertilitas tikus. Hal ini dibuktikan dengan adanya peningkatan yang bermakna jumlah sel spermatogonium dan penebalan tubulus seminiferus (Parhizkar *et al.*, 2014). Sulistyoningrum *et al.*, (2012) juga melaporkan hasil yang sama pada penggunaan rebusan daging buah mahkota dewa pada tikus model diabetes melitus yang diinduksi aloksan. Pemberian rebusan daging buah mahkota dewa meningkatkan fertilitas dengan dasar terdapat peningkatan bermakna pada hormon testosteron pada serum. Hal ini memungkinkan bahwa mahkota dewa memiliki peran dalam stimulasi hormon androgen pada Sel Leydig (Parhizkar *et al.*, 2013).

Meski dipercaya memiliki kandungan yang bermanfaat dalam pengobatan tradisional, ekstrak buah mahkota dewa juga diketahui memiliki sifat toksik. Memakan buah mahkota dewa matang tanpa didahului pengolahan buah dipercaya dapat menimbulkan ulkus oral. Pemberian buah mahkota dewa dalam dosis melebihi 27 mg/kg dilaporkan memiliki fetotoksisitas embrio pada tikus betina. Pemberian ekstrak butanol buah mahkota dewa dengan dosis di atas 85 mg/kg secara intraperitoneal pada tikus dilaporkan memiliki dampak nekrosis ringan pada tubulus konvulus ginjal tikus (Altaf *et al.*, 2013).

Testis merupakan salah satu alat reproduksi pria yang berfungsi sebagai tempat untuk spermatogenesis dan steroidogenesis. Fungsi tersebut sangat penting untuk menghasilkan keturunan. Spermatogenesis terjadi di dalam tubulus seminiferus dengan bantuan Sel Sertoli, sedangkan Sel Leydig merupakan sel yang berperan dalam steroidogenesis (D'Cruz, 2010).

Alat reproduksi laki-laki sangat sensitif terhadap berbagai faktor kondisi lingkungan seperti gaya hidup, konsumsi obat-obatan, polusi, senyawa toksik, dan lain-lain. Faktor-faktor tersebut dapat berdampak pada fungsi reproduksi individu maupun kelainan pada keturunan individu tersebut sejak masa muda hingga dewasa. Penggunaan olahan dari beberapa tumbuhan dilaporkan digunakan untuk meningkatkan proses spermatogenesis dan steroidogenesis dalam reproduksi, di samping itu ternyata juga memiliki dampak yang menghalangi fungsi dari testis (D'Cruz *et al.*, 2010). Menurut Mandal dan Das (2010), pemberian ekstrak tanaman *Cannabis* dengan dosis 2 mg selama 20 hari, 30 hari, dan 40 hari tiap tikus secara injeksi intraperitoneal dilaporkan dapat membuat luka pada

membrana basalis dan menyusutnya tubulus seminiferus dan menurunkan sitoplasma serta menyusutnya nukleus pada epitel sel germinal. Selain *Cannabis*, penggunaan ekstrak air daun nimba yang diberikan pada tikus jantan dengan dosis 200 mg/kg selama 28 hari dilaporkan memiliki efek luka pada tubulus seminiferus, kondensasi kromatin pada kromatid, dan degenerasi sel germinal yang berperan dalam spermatogenesis (D’Cruz *et al.*, 2010).

Walaupun manfaat farmakologi mahkota dewa banyak diteliti, masih sedikit data yang melaporkan potensi toksisitasnya. Hasil penelitian Wulandari (2014) pada uji toksisitas akut ekstrak metanol daun mahkota dewa yang diberikan pada *Artemia salina* Leach dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) memiliki potensi toksisitas akut karena memiliki nilai $LC_{50} < 1000$ ppm dengan konsentrasi 17,5 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun mahkota dewa memiliki potensi sebagai antikanker. Penelitian uji toksisitas akut juga dilakukan oleh Widowati *et al.* (2005), penelitian dilakukan dengan pemberian ekstrak etanol daging buah mahkota dewa pada mencit secara intraperitoneal dengan penentuan nilai LD_{50} sebesar 36,53 mg/gBB. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa penggunaan buah mahkota dewa tanpa biji termasuk dalam kategori tidak toksik. Maka dari itu penelitian kali ini bertujuan untuk mengetahui toksisitas subkronik ekstrak metanol daging buah mahkota dewa pada testis mencit dan diharapkan dapat menjadi parameter penelitian klinis selanjutnya.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana efek toksisitas subkronik ekstrak metanol daging buah mahkota dewa secara oral terhadap gambaran histopatologis pada testis mencit?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui efek toksisitas subkronik ekstrak metanol daging buah mahkota dewa secara oral terhadap gambaran histopatologis pada testis mencit.

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Judul Penelitian	Persamaan	Perbedaan
1.	Testicular morphology of male rats exposed to <i>Phaleria macrocarpa</i>	Menggunakan <i>Phaleria macrocarpa</i>	Ekstrak tidak menggunakan larutan metanol Variabel yang dinilai ketebalan tubulus seminiferus

No	Judul Penelitian	Persamaan	Perbedaan
	(Mahkota dewa) aqueous extract (Parhizkar, 2013)		
2.	Effect of <i>Phaleria macrocarpa</i> on sexual function of rats (Parhizkar, 2013)	Menggunakan <i>Phaleria macrocarpa</i> Uji yang dilakukan adalah uji toksisitas	Ekstrak tidak menggunakan larutan methanol Variabel yang dinilai morfologi, motilitas, dan viabilitas sperma
3.	Phytochemical and toxicity evaluation of <i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl by MCF-7 cell line and brine shrimp lethality bioassay (Azad <i>et al.</i> , 2015)	Menggunakan <i>Phaleria macrocarpa</i>	Ekstrak tidak menggunakan larutan metanol Pengamatan uji toksisitas dilakukan secara <i>in vitro</i> pada barisan sel MCF-7 dan <i>in vivo</i> pada <i>brine shrimp lethality bioassay</i>

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Teoritis

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai keamanan ekstrak daging buah mahkota dewa dalam penyembuhan diabetes dan komplikasinya.

1.5.2 Praktis

- 1) Masyarakat : Memberikan informasi mengenai keamanan penggunaan daging buah mahkota dewa
- 2) Industri obat : Menjadi masukan dalam pengembangan obat-obatan untuk penyakit DM.
- 3) Peneliti lain : Menjadi dasar informasi bagi pengembangan penelitian selanjutnya, terutama untuk uji klinis.

