

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penggunaan bahan alam, baik sebagai obat maupun tujuan lain cenderung meningkat, terlebih dengan adanya isu *back to nature* serta krisis berkepanjangan yang mengakibatkan turunnya daya beli masyarakat. Obat tradisional dari tanaman obat banyak digunakan masyarakat terutama dalam upaya preventif, promotif, dan rehabilitatif. Sementara ini banyak orang beranggapan bahwa penggunaan tanaman obat atau obat tradisional relatif lebih aman dibandingkan obat sintetis. Walaupun demikian bukan berarti tanaman obat atau obat tradisional tidak memiliki efek samping yang merugikan bila penggunaannya kurang tepat. Ketepatan itu menyangkut tepat dosis, cara, dan waktu penggunaan serta pemilihan bahan ramuan yang sesuai dengan indikasi penggunaannya.¹

Di Indonesia, pengobatan tradisional telah berlangsung sejak dahulu dan digunakan secara turun-temurun. Obat tradisional biasanya digunakan untuk memelihara kesehatan, mencegah penyakit, mengobati penyakit maupun memulihkan kesehatan. Beberapa tanaman yang dipercaya berkhasiat dan digunakan dalam

pengobatan adalah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dan meniran (*Phyllanthus niruri*).

Mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl] merupakan salah satu tanaman obat tradisional Indonesia yang telah banyak digunakan untuk mengatasi berbagai macam penyakit, terutama sebagai obat antikanker. Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa *Phaleria macrocarpa* memiliki beberapa aktivitas sebagai antikanker, antioksidan, serta imunomodulator. *Phaleria macrocarpa* telah banyak dijual di pasaran bebas sebagai obat antikanker dengan dosis 5 gram perhari dalam bentuk sediaan kering kulit dan daging buahnya.²⁻⁴ Suatu penelitian awal terhadap ekstrak daging dan kulit buah *Phaleria macrocarpa* menunjukkan adanya kandungan beberapa zat berupa *alkaloid*, *terpenoid*, *saponin*, dan terdapat senyawa aktif polyphenol berupa *gallic acid*.

Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) merupakan salah satu jenis imunomodulator yang telah teruji dapat meningkatkan imunitas pada binatang percobaan maupun manusia.^{5,6} Selain itu, *Phyllanthus niruri* L. merupakan tanaman yang memiliki potensi sebagai agen hepatoprotektor.⁷⁻⁹ Zat kimia yang terkandung di dalamnya, yaitu *phyllanthin* dan *hypophyllanthin*, memiliki efek antioksidatif dan efek antihepatotoksik terhadap CCl₄ dan galaktosamin. *Phyllanthin* juga meningkatkan viabilitas hepatosit, mencegah pelepasan enzim-enzim hepar, menurunkan peroksidasi lipid, dan meningkatkan glutation.¹⁰ *Phyllanthus niruri* L. juga mengandung senyawa *flavonoid*, *filantin*, kalium, dammar, dan *tannin*.

Setiap bahan obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses farmakokinetik, yaitu absorpsi di usus, distribusi ke seluruh tubuh, kemudian dimetabolisme oleh hepar, dan kemudian diekskresikan baik melalui empedu dalam feses maupun ginjal dalam urin. Hal ini memungkinkan terjadinya suatu efek medik maupun efek toksik pada organ-organ tersebut, termasuk hepar dan ginjal, yang disebabkan oleh bahan obat yang masuk ke tubuh.

Penelitian mengenai toksisitas tanaman herbal seperti *Phaleria macrocarpa* dan *Phyllanthus niruri*, termasuk juga gabungan keduanya, perlu dilakukan untuk melindungi masyarakat dari efek yang mungkin merugikan. Efek toksik obat sering terlihat dalam hepar dan ginjal, karena hepar memiliki peran sentral dalam memetabolisme suatu zat yang masuk ke dalam tubuh kita, sedangkan ginjal merupakan organ tubuh yang sangat vital dalam pengeluaran sisa metabolisme.

Hepar akan mengubah struktur obat yang bersifat lipofilik menjadi hidrofilik sehingga mudah dikeluarkan dari dalam tubuh melalui urin atau empedu.¹¹ Ekskresi suatu zat melalui empedu memungkinkan terjadinya penumpukan xenobiotik di hepar sehingga menimbulkan efek hepatotoksik.¹² Kerusakan hepar yang ditimbulkan karena efek hepatotoksik dapat berdampak sangat fatal. Misalnya cedera hepatoseluler akut dan kronik, kolestasis, hepatitis granulomatosa, hepatitis autoimun, steatosis, lesi neoplastik, dan masih banyak lagi.¹³

Pada ginjal, sisa metabolisme akan disaring oleh membran yang berpori sekitar 0,07 mm sehingga hanya bahan yang lebih kecil dari 0,07 mm saja yang dapat lolos. Sementara bahan yang lebih besar tidak akan lolos melewati membran karena mengakibatkan kerusakan ginjal. Jika proses ekskresi ini terganggu maka sampah metabolisme tersebut akan terakumulasi dan menyebabkan toksis bagi tubuh.¹⁴ Proses ekskresi obat di ginjal kadang berdampak buruk, misalnya nekrosis tubular akut dan nefritis interstitial yang secara morfologik ditandai dengan destruksi epitel tubulus proksimal. Sel epitel tubulus proksimal ini peka terhadap anoksia dan mudah hancur karena keracunan akibat kontak dengan bahan-bahan yang diekskresikan melalui ginjal.^{15,16}

Enzim transaminase serta enzim kreatinin digunakan sebagai indikator. Aspartat aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT) yang terkandung di dalam serum merupakan indikator kerusakan sel hepar. ALT merupakan parameter yang biasa diukur dalam kasus hepatotoksisitas karena obat. Serum AST merupakan penanda yang tepat pada kerusakan mitokondria hepar. Sedangkan enzim kreatinin dapat digunakan sebagai indikator pada penurunan fungsi ginjal. Penurunan fungsi ginjal yang terjadi secara menahun dan umumnya bersifat irreversibel ditandai dengan kadar ureum dan kreatinin dalam darah yang meninggi. Ureum dan kreatinin yang meninggi di dalam darah disebabkan oleh kadar di dalam urin yang menurun, yang diakibatkan oleh laju filtrasi glomerulus yang menurun. Penurunan laju filtrasi glomerulus merupakan tanda yang umumnya didapati pada gangguan fungsi ginjal.

Sampai saat ini, telah banyak dilakukan penelitian pengaruh pemberian masing-masing ekstrak *Phaleria macrocarpa* dan *Phyllanthus niruri* terhadap toksisitas pada hepar dan ginjal. Namun, belum pernah dilakukan penelitian yang meneliti pemberian gabungan ekstrak keduanya. Mengingat kedua tanaman obat tersebut memiliki potensi yang baik dalam meningkatkan sistem imun tubuh, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian gabungan ekstrak keduanya, apakah akan menghasilkan interaksi obat yang sinergis atau sebaliknya. Dan oleh karena itu pula perlu dilakukan penelitian terhadap toksisitas gabungan ekstrak keduanya.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah terdapat perbedaan kadar AST, ALT, dan kreatinin pada mencit BALB/c yang diberi gabungan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dan *Phyllanthus niruri Linn* dengan mencit BALB/c yang diberi ekstrak *Phaleria macrocarpa* saja?
- 2) Apakah terdapat perbedaan kadar AST, ALT, dan kreatinin pada mencit BALB/c yang diberi gabungan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dan *Phyllanthus niruri Linn* dengan mencit BALB/c yang diberi ekstrak *Phyllanthus niruri* saja?

- 3) Apakah terdapat perbedaan kadar AST, ALT, dan kreatinin pada mencit BALB/c yang diberi gabungan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dan *Phyllanthus niruri Linn* dengan mencit BALB/c yang tidak diberi ekstrak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum :

Melihat pengaruh pemberian gabungan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dan *Phyllanthus niruri Linn* terhadap kadar AST, ALT, dan kreatinin pada mencit BALB/c.

1.3.2 Tujuan khusus :

- 1) Menganalisis perbedaan kadar AST, ALT, dan kreatinin pada mencit BALB/c yang diberi gabungan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dan *Phyllanthus niruri Linn* dengan mencit BALB/c yang diberi ekstrak *Phaleria macrocarpa* saja.
- 2) Menganalisis perbedaan kadar AST, ALT, dan kreatinin pada mencit BALB/c yang diberi gabungan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dan *Phyllanthus niruri Linn* dengan mencit BALB/c yang diberi ekstrak *Phyllanthus niruri* saja.

- 3) Menganalisis perbedaan kadar AST, ALT, dan kreatinin pada mencit BALB/c yang diberi gabungan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dan *Phyllanthus niruri* Linn dengan mencit BALB/c yang tidak diberi ekstrak.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan akan menambah khasanah ilmu baik bidang imunologi serta di bidang *herbal medicine*.

Apabila obat herbal ini memang terbukti aman sebagai imunomodulator, maka penggunaannya dapat dikembangkan lagi.

Penelitian uji coba pra klinik ini dapat dikembangkan menjadi penelitian klinik pada manusia.

1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian ini berbeda dari sebelumnya karena pada penelitian ini kami melakukan penambahan kelompok perlakuan yaitu pemberian gabungan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dosis 0,14 mg/0,5 cc/hari dan ekstrak *Phyllanthus niruri* dosis 0,4 mg/0,5 cc/hari serta variabel terikat yang diteliti yaitu fungsi hepar dan ginjal, dilihat dari kadar AST, ALT, dan kreatinin.

Tabel 1 Keaslian Penelitian

1.	Edhiatmi M. Pengaruh Pemberian Ekstrak Mahkota Dewa (<i>Phaleria papuana</i>) Dosis Bertingkat terhadap Struktur Histologik Hepar Mencit BALB/c. 2006	Penelitian eksperimental, <i>post test only controlled group design</i> , mencit BALB/c, pemberian ekstrak mahkota dewa dosis bertingkat, struktur histologik hepar, pemeriksaan mikroskopis	Terdapat perbedaan gambaran histologi hepar mencit BALB/c antara kelompok kontrol dan kelompok yang diberi ekstrak. Pada dosis lebih besar didapatkan peningkatan derajat kerusakan hepar
2.	Sumaryanto W dkk. Analisis Urea-Kreatinin Tikus Putih pasca Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa dan Herba Pegagan. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia. 2008, vol. 6, no.1. hal. 35-40	Penelitian eksperimental, <i>post test only controlled group design</i> , tikus wistar, ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> dan <i>Centella asiatica</i> , urea, kreatinin, sesuai prosedur <i>DiaSys Urea FS</i> dan <i>DiaSys Creatinin FS</i>	Administrasi oral dari kombinasi ekstrak dengan dosis hingga 2500 mg/kgBB selama 16 minggu tidak mempengaruhi nilai urea dan kreatinin di darah dan urin pada hewan coba
3.	Firdaus GI. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i>) terhadap Hepar Mencit BALB/c. 2010	Penelitian eksperimental, <i>post test only controlled group design</i> , mencit Balb/c, ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> dosis bertingkat, gambaran morfologi makroskopis, volume, dan histologis hepar, observasi hepar	Pada pemberian ekstrak secara akut, gambaran makroskopis dan volume hepar antara kelompok tidak dan kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dan gambaran ambaran mikroskopis hepar antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan berbeda bermakna

4.	Alboneh SFH. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i>) terhadap Ginjal Mencit BALB/c. 2010	Penelitian eksperimental, <i>post test only controlled group design</i> , mencit Balb/c, ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> , histopatologis ginjal, pembuatan preparat histologi	Pemberian ekstrak Meniran secara akut tidak menimbulkan perbedaan terhadap gambaran makroskopis ginjal antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dan antar kelompok perlakuan, akan tetapi pemberian ini menimbulkan perbedaan terhadap gambaran mikroskopis ginjal antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dan antar kelompok perlakuan
----	--	--	--