

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Masyarakat di dunia sering kali mengalami masalah dalam kesehatannya dalam menjalankan kehidupan sehari-hari. Namun, tidak semua orang dapat mengunjungi dokter atau rumah sakit untuk berobat, khususnya masyarakat Indonesia yang tinggal di daerah yang jauh dari jangkauan fasilitas pelayanan kesehatan. Selain itu, keterbatasan ekonomi juga menjadi hambatan bagi masyarakat dalam mendapatkan pengobatan yang layak. Hal tersebut menjadikan sebagian besar masyarakat Indonesia bahkan dunia masih mempercayai bahan alami sebagai alternatif pengobatan dan tanpa berkonsultasi terlebih dahulu dengan dokter. Tanaman obat yang sering digunakan adalah tanaman obat yang ada di sekitar tempat tinggal mereka, karena mudah didapatkan dan tidak banyak efek samping yang disebabkan oleh penggunaan tanaman obat tersebut.

Masyarakat Indonesia beranggapan bahwa pengobatan alternatif lebih aman karena berupa obat herbal yang tidak menggunakan bahan kimia yang berbahaya bagi kesehatan dan dilestarikan penggunaannya secara empiris. Bahan-bahan yang digunakan sebagai obat herbal adalah bahan-bahan yang dapat ditemukan di alam bukan buatan manusia (Putri, 2016). Indonesia dikenal sebagai gudangnya tumbuhan obat (herbal) sehingga mendapat julukan *live laboratory*. Banyak ilmuwan yang tertarik untuk melakukan kajian atau studi terkait obat herbal karena semakin tersohornya istilah *back to nature* dan semakin meningkatnya pemanfaatan obat herbal yang berefek terhadap kesehatan. Pemanfaatan pengobatan tradisional sebagai alternatif layanan kesehatan tentu sangat tepat

menimbang kenyataan semakin melambungnya biaya kesehatan seiring dengan kondisi perekonomian bangsa Indonesia yang hingga kini belum membaik (Hardiyanti, 2021).

Kakao merupakan salah satu tanaman yang dipercaya memiliki banyak manfaat di bidang kesehatan dan digunakan dalam pengobatan herbal. Indonesia memiliki tanaman kakao yang cukup banyak, terbukti dari Indonesia yang merupakan produsen kakao terbesar di dunia urutan ke-3 setelah Pantai Gading dan Ghana (Rukmana, dkk., 2016). Kakao merupakan tanaman perkebunan yang mempunyai nilai ekonomis. Tanaman ini menempati peringkat ke-3 untuk *ekspor* sektor perkebunan dalam menyumbang devisa negara, setelah komoditas *Crude Palm Oil* dan karet (Ismail, dkk., 2017). Di Provinsi Bali, luas areal kakao mencapai 12.850 ha dengan produksi 4.997 ton (BPS Provinsi Bali, 2020). Biji kakao kerap digunakan sebagai bahan utama pembuatan cokelat yang memiliki reputasi sebagai makanan tidak sehat. Namun sebenarnya, hal tersebut hanya berlaku untuk cokelat yang mengandung gula dan bahan tambahan lain yang tinggi kalori.

Senyawa kimia yang terdapat pada biji kakao antara lain flavonoid, katekin, epikatekin (Etherton & Keen, 2002) theobromine, kafein, dan polifenol (Kayaputri, 2014). Senyawa flavonoid, saponin, tannin dan katekin memiliki fungsi sebagai antioksidan (Etherton & Keen, 2002), sedangkan theobromine memiliki fungsi sebagai antimikroba (Kayaputri, 2014). Mekanisme biji kakao yang berfungsi sebagai antioksidan yaitu dengan memotong reaksi berantai radikal bebas (Lingga & Lanny, 2012). Selain itu, senyawa flavonoid juga berfungsi sebagai antiinflamasi dan berpengaruh terhadap proliferasi sel fibroblas. Flavonoid mampu mengurangi proses inflamasi melalui hambatan terhadap pembentukan

prostaglandin yang dibentuk oleh asam *arachidonate* dan mediator inflamasi lain seperti histamin dan serotonin (Ardian, 2015).

Biji kakao yang digunakan sebagai bahan obat herbal masih berdasarkan bukti empiris saja (Putri, 2016). Mengingat betapa luas dan seringnya penggunaan biji kakao ini sebagai obat herbal, maka penggunaan tumbuhan ini harus melalui serangkaian uji, seperti uji khasiat farmakologi dan uji keamanan melalui uji toksisitas dan uji alergi kemudian bisa diikuti dengan isolasi komponen murninya (Sastyarina, 2013). Hal ini dilakukan agar kandungan senyawa aktif pada gel ekstrak biji kakao terbukti aman jika digunakan sebagai pengobatan herbal (Hafizha, dkk., 2018).

Uji toksisitas diperlukan untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis serta respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberikan informasi mengenai derajat bahaya dari sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia (Ditjen POM, 2014). Pengujian mengenai toksisitas dapat dilakukan dengan berbagai cara, salah satunya dengan uji toksisitas subakut. Uji toksisitas subakut bertujuan untuk mendapatkan data tentang keracunan obat atau bahan yang digunakan secara sengaja atau tidak sengaja masuk ke dalam tubuh berulang kali dalam jangka waktu yang lama. Apakah obat atau bahan yang diteliti dapat menimbulkan lesi atau cedera pada tubuh maupun organ apa saja yang mudah terkena dan pada dosis berapa efek toksik tersebut mulai tampak (Sastyarina, 2013).

Uji alergi diperlukan untuk membuktikan apakah ada kemungkinan terjadinya reaksi hipersensitivitas setelah penggunaan obat yang berbahan dasar

ekstrak biji kakao tersebut. Reaksi alergi merupakan reaksi dari sistem kekebalan yang terjadi ketika jaringan tubuh yang normal mengalami cedera dan terjadi peningkatan reaktivitas dan sensitivitas terhadap antigen. Alergi diawali oleh mekanisme imunologis, yaitu akibat induksi oleh imunoglobulin E (IgE) yang spesifik terhadap alergen tertentu dan berikatan dengan sel mast. Reaksi timbul akibat paparan terhadap bahan yang pada umumnya tidak berbahaya dan banyak ditemukan dalam lingkungan (Novianto, 2021). Untuk mengetahui penyebab alergi, uji alergi dapat dilakukan dengan dua jenis yaitu, uji kulit yang merupakan tes tusuk (*skin prick test*) dan tes tempel (*skin patch test*).

Informasi mengenai bahaya akibat pemaparan suatu zat pada manusia dapat diperoleh dari percobaan menggunakan hewan uji sebagai model yang dirancang pada serangkaian uji toksisitas. Penggunaan hewan coba juga tergantung dari tujuan penggunaan suatu zat serta kemungkinan terjadinya resiko akibat pemaparan pada manusia (Ditjen POM, 2014). Salah satu hewan yang paling umum digunakan pada penelitian laboratorium sebagai hewan percobaan adalah Mencit (*Mus musculus L.*).

Mencit merupakan hewan yang paling sering digunakan sebagai model dalam uji laboratorium sebesar 40% dan biasanya digunakan dalam penelitian yang berkaitan dengan bidang fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, histopatologi, hingga psikiatri (Nugroho, 2009). Mencit memiliki banyak kelebihan sebagai hewan coba seperti siklus hidup relatif pendek, banyaknya jumlah anak per kelahiran, mudah ditangani, memiliki karakteristik reproduksinya mirip dengan hewan mamalia lain, struktur anatomi, fisiologi serta genetik yang mirip dengan manusia (Mutiarahmi, dkk., 2021).

Efek toksik obat-obatan dapat diamati dari morfologi dan histologi hepar, dikarenakan hepar berperan dalam metabolisme semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk dalam tubuh. Hepar akan mengubah struktur obat yang lipofilik menjadi hidrofilik sehingga mudah dikeluarkan dari tubuh melalui urin atau empedu (Dewoto, 2007). Kerusakan hepar karena obat dan zat kimia dapat terjadi akibat hilangnya kemampuan regenerasi sel hepar, sehingga hepar akan mengalami kerusakan permanen hingga dapat menimbulkan kematian. Hepar menjadi organ sasaran toksikan karena sebagian besar zat toksik memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal lalu diserap dan toksikan dibawa oleh vena porta hepar ke hepar (Dhuha, dkk., 2016).

Pada penelitian sebelumnya mengenai pengaruh pemberian ekstrak biji kakao terhadap jumlah sel fibroblast pada penyembuhan luka insisi gingiva marmut jantan didapatkan hasil bahwa pemberian gel ekstrak biji kakao dengan konsentrasi 16%, 24% dan 32% berpengaruh terhadap jumlah sel fibroblas luka insisi pada marmut dibandingkan dengan kontrol negatif yakni pemberian CMC-Na 2%. Dalam penelitian tersebut juga dijelaskan bahwa gel ekstrak biji kakao dengan konsentrasi 32% lebih efektif dalam meningkatkan kepadatan kolagen pada luka sayat yang terinfeksi *Staphylococcus aureus* pada marmut dibandingkan konsentrasi 16% dan 24% (Dianti, 2020).

Selain pada hewan coba marmut yang mengalami luka insisi, penelitian mengenai efektivitas gel ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao L.*) terhadap jumlah sel fibroblast juga dilakukan pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan dan didapatkan hasil bahwa pemberian gel ekstrak biji kakao efektif dalam meningkatkan jumlah sel fibroblast dan konsentrasi gel ekstrak

biji kakao 16% terbukti paling efektif dalam meningkatkan jumlah sel fibroblast pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan (Al-Fa'izah, 2018). Pada penelitian lainnya diperoleh hasil bahwa ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao L.*) 16% juga terbukti efektif dalam meningkatkan re-epitelialisasi soket pasca pencabutan gigi tikus wistar (Ali, 2018).

Dalam proses penyembuhan luka, ekstrak biji kakao juga memiliki efek terhadap peningkatan intensitas serabut kolagen pada tikus wistar. Hal tersebut dibuktikan dalam penelitian mengenai eektivitas gel ekstrak biji kakao (*Theobroma Cacao L.*) terhadap intensitas kolagen pada penyembuhan luka jaringan lunak soket pasca pencabutan gigi tikus wistar dan diperoleh hasil bahwa pemberian gel ekstrak biji kakao dengan konsentrasi 8% dan 16% secara topikal terbukti efektif dalam meningkatkan intensitas serabut kolagen pada proses penyembuhan luka jaringan lunak soket pasca pencabutan gigi tikus wistar (Farhatika, 2018). Pada penelitian selanjutnya yang mana menggunakan sel makrofag sebagai salah satu variabel didapatkan hasil bahwa gel ekstrak biji kakao (*Theobroma Cacao L.*) 8% terbukti efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka pencabutan gigi pada tikus wistar jantan dengan menurunkan jumlah sel makrofag pada hari ke-3 (Kurniawati, dkk., 2019).

Penelitian mengenai efek imunomodulasi ekstrak etanol biji kakao (*Theobroma cacao L.*) terhadap aktivitas dan kapasitas fagositosis sel makrofag peritoneum mencit yang diinfeksi bakteri *Staphylococcus epidermidis* menyatakan bahwa uji toksisitas akut ekstrak biji kakao dengan dosis 0,65 mg/grBB, 1,3 mg/grBB, dan 2,6 mg/grBB yang diamati selama 24 jam dengan tiga ekor mencit sebagai sampel pada setiap kelompok tidak menimbulkan efek toksik dan kematian

pada mencit (Suardita, dkk., 2014).

Pada penelitian ini akan dilakukan uji keamanan yaitu uji toksisitas subakut dan uji alergi dengan menggunakan mencit (*Mus musculus*) sebagai hewan coba secara *in vivo*. Dosis ekstrak biji kakao yang akan digunakan yaitu 4500 mg/kgBB, 5500 mg/kgBB, 6500 mg/kgBB, dan 7500 mg/kgBB mencit. Setelah pemberian ekstrak diperlukan pengamatan lebih lanjut mengenai histopatologi hepar, tingkah laku dan respon hipersensitivitas permukaan tubuh. Adanya uji tersebut diharapkan dapat diperoleh batas aman penggunaan suatu bahan agar tidak terjadi efek toksik dan alergi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka perumusan masalah dalam penelitian ini yaitu apakah pemberian ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao L.*) dengan dosis 4500 mg/kgBB, 5500 mg/kgBB, 6500 mg/kgBB, dan 7500 mg/kgBB mencit berpengaruh terhadap toksisitas sub-akut pada hepar mencit dan menyebabkan efek alergi pada tubuh mencit.

## 1.3 Tujuan

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas subakut dan efek alergi ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao L.*) terhadap mencit (*Mus Musculus L.*).

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui efektifitas ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao L.*) dengan dosis 4500 mg/kgBB, 5500 mg/kgBB, 6500 mg/kgBB, dan 7500 mg/kgBB terhadap uji toksisitas subakut yang menyebabkan kelainan pada histopatologi

hepar mencit beserta alergi dengan konsentrasi 32% yang ditimbulkan.

## **1.4 Manfaat**

### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan referensi untuk penelitian sejenis mengenai efek toksisitas subakut dan efek alergi yang memanfaatkan biji kakao.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber pendukung informasi kepada mahasiswa dan masyarakat dalam pengolahan biji kakao untuk dijadikan sediaan obat herbal yang aman digunakan masyarakat dan bermanfaat dalam perkembangan ilmu farmakologis.

