

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Organisasi Kesehatan Dunia WHO (*World Health Organization*) telah mendaftarkan total 21.000 tanaman, yang digunakan untuk tujuan pengobatan di seluruh dunia (Kumar *et al.*, 2021). Di Indonesia terdapat lebih dari 17.000 pulau yang kaya akan keanekaragaman hayati, terutama tumbuhan darat. Indonesia memiliki tanaman sebesar 22.500, namun hanya 4,4% (1000 spesies) dari tanaman tersebut yang berkhasiat sebagai tanaman obat (Nugraha *et al.*, 2022).

Hingga kini penggunaan obat herbal lebih disukai karena beberapa keunggulan dibandingkan obat sintetik yang dibuat dari bahan anorganik, hal ini disebabkan karena obat-obatan herbal memiliki efek samping yang dapat diabaikan dalam sistem kehidupan (Kumari *et al.*, 2021). Melalui dorongan pasar obat tradisional, masyarakat mulai menggunakan berbagai bahan organik dalam persiapan herbal untuk dipasarkan karenakan produk herbal dipercaya lebih aman (Alkahtani *et al.*, 2022).

Salah satunya tanaman yang berfungsi sebagai obat herbal yaitu pala (*Myristica fragrans* Houtt.) berasal dari keluarga *Myristicaceae*. Pala merupakan tanaman khas asli Maluku, Indonesia (Ashokkumar *et al.*, 2022). Pada tahun 2021, Provinsi Maluku Utara tercatat sebagai pemilik luas area pala terbesar di Indonesia sebesar 65.275 ha dengan produksi 6.062 ton pala (Kamisi *et al.*, 2023). Pala banyak digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit diantaranya diare, mual, gangguan ginjal, insomnia, dan kanker. Selain itu minyak pala digunakan sebagai pewangi dalam sabun dan kosmetik (Shalini *et al.*, 2018).

Namun hingga kini pemanfaatan pala belum maksimal, dikarenakan sebagian besar petani Maluku Utara beranggapan hanya bagian biji dan kulit pala yang bernilai jual sementara daging buah pala hanya diolah menjadi manisan bahkan berakhir menjadi limbah (Ibrahim, 2023). Sementara itu telah dilakukan riset terkait khasiat daging buah pala antara lain sebagai antiinflamasi dengan dosis 7,5 mg (Nur *et al.*, 2022), analgesik dan antihiperlipidemia dengan dosis 3 gram/100 gramBB (Nur & Rahman, 2020; Nasir & Nur, 2021).

Berdasarkan studi literatur pala (*Myristica fragrans* Houtt.) mengandung senyawa sekunder flavonoid, saponin, alkaloid, glikosida jantung, antrakuinon, terpen (Suloi, 2021; Weerakoon *et al.*, 2021). dan kandungan utama pala adalah miristisin (Verma *et al.*, 2021), yang merupakan turunan dari senyawa fenilpropanoid (Masyita *et al.*, 2022). Bagian daging buah pala mengandung senyawa miristisin terbesar dengan persentase 36,05% dibandingkan biji 17,54% dan biji 16,50% (Liunokas & Karwur, 2020 ; Makin *et al.*, 2022).

Miristisin adalah senyawa metabolit aktif yang berpotensi dalam berbagai aktivitas farmakologi pala (*Myristica fragrans* Houtt.) tetapi dalam batas tertentu dapat menimbulkan efek toksik (Seneme *et al.*, 2021). Pada tahun 1996-1998 terdapat beberapa laporan kasus keracunan miristisin dari pala terhadap manusia yang mengonsumsi bubuk pala sebanyak 14-80 gram. Terdapat juga penelitian mengenai toksisitas pala pada hewan uji yaitu pemberian rempah-rempah pala secara oral dosis 500 dan 1.000 mg/kg selama 42 hari yang menyebabkan degenerasi dan atrofi organ (Dzierlenga *et al.*, 2019).

Efek toksik biasanya berdampak pada organ hati yaitu salah satu organ terbesar dan terberat dalam tubuh yang berfungsi dalam proses metabolisme (Sumadewi, 2023). seperti degradasi hati dikarenakan miristisin dimetabolisme pada hati menghasilkan senyawa toksik (Seneme *et al.*, 2021), selain itu miristisin juga menyebabkan steatosis hati dan nekrosis hati, batas dosis toksik miristisin adalah 1-2 mg, jika lebih dari itu akan mengakibatkan gangguan sistem saraf pusat bahkan kematian (Sun *et al.*, 2023).

Namun hingga kini belum terdapat penelitian terkait batas toksisitas konsumsi daging buah pala. Untuk menetapkan batas toksisitas suatu senyawa, perlu dilakukan uji praklinik diantaranya adalah uji toksisitas subkronik. Toksisitas subkronik merupakan pengujian efek toksik melalui pemberian beberapa tingkatan dosis secara berulang pada beberapa kelompok hewan uji setiap hari selama separuh umur hewan uji ($\geq 10\%$ seluruh usia hewan) (Hidayat *et al.*, 2017). Toksisitas biasanya dinilai berdasarkan LD₅₀ (*Lethal Dose*₅₀) yang merupakan dosis yang diperkirakan akan membunuh 50% populasi hewan uji (Morris & McCoy, 2021).

Berdasarkan hal tersebut maka dilakukan uji toksisitas subronik ekstrak etanol daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) pada tikus putih, untuk memperoleh batas toksisitas (LD_{50}) melalui pengamatan perilaku, bobot badan, bobot organ, dan gambaran histopatologi organ hati akibat pemberian ekstrak etanol daging buah pala pada dosis 125 mg, 250 mg, dan 500 mg.

B. Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini yaitu :

1. Bagaimana perilaku tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar setelah pemberian ekstrak etanol daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) dosis 125 mg, 250 mg dan 500 mg selama 50 hari?
2. Berapa nilai LD_{50} dari pemberian ekstrak etanol daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) dosis 125 mg, 250 mg dan 500 mg terhadap tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar?
3. Bagaimana gambaran histopatologi organ hati pada tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar setelah pemberian ekstrak etanol daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) dosis 125 mg, 250 mg dan 500 mg?

C. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini yaitu :

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) terhadap perubahan perilaku, nilai LD_{50} dan gambaran histopatologi organ hati tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar pada uji toksisitas subkronik

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui perilaku tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar setelah pemberian ekstrak etanol daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) dosis 125 mg, 250 mg dan 500 mg selama 50 hari
- b. Untuk mengetahui nilai LD_{50} dari pemberian ekstrak etanol daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) dosis 125 mg, 250 mg dan 500 mg terhadap tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar

- c. Untuk mengetahui gambaran histopatologi organ hati pada tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar setelah pemberian ekstrak etanol daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) dosis 125 mg, 250 mg dan 500 mg

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini dapat menjadi media publikasi serta acuan kajian pustaka untuk mengembangkan pala (*Myristica fragrans* Houtt.) menjadi produk serta memanfaatkan potensi SDA Maluku Utara.

2. Manfaat Bagi Masyarakat

Dapat memberikan informasi kepada masyarakat terkait toksisitas dan dosis yang tepat untuk daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.).

3. Manfaat Bagi Peneliti

- a. Sebagai wadah pengetahuan bagi peneliti mengenai cara penelitian toksisitas subkronik pada tikus putih betina (*Rattus novergicus*) galur wistar
- b. Sebagai sarana bagi peneliti untuk mencari dan mendapatkan pengetahuan mengenai toksisitas dan dosis yang tepat dalam mengkonsumsi daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.)
- c. Sebagai syarat untuk menyelesaikan studi S1 Farmasi di Fakultas Kedokteran Universitas Khairun