

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insidensi gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk, dan biaya yang tinggi. Prevalensi PGK terus meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit diabetes melitus serta hipertensi. Menurut hasil *Global Burden of Disease* tahun 2010, PGK merupakan penyebab kematian ke-27 di dunia tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010. Data di Indonesia menunjukkan bahwa perawatan penyakit ginjal merupakan peringkat kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung.¹

Saat ini banyak penelitian yang dilakukan untuk mencari diet suportif bagi penderita PGK. Salah satu yang diteliti adalah kacang polong hijau. Hasil beberapa penelitian menunjukkan bahwa mengonsumsi protein nabati juga memiliki efek perlindungan terhadap PGK. Ahli diet ginjal juga merekomendasikan kepada penderita PGK untuk mengonsumsi isolat protein dari kacang polong hijau sebagai sumber makanan tambahan.²

Indonesia merupakan negara kepulauan yang terletak di antara Indochina dan Australia. Negara ini memiliki lebih dari 13.000 pulau yang kaya akan budaya. Indonesia juga diberkati dengan keanekaragaman hayati, diantaranya memiliki fungsi sebagai obat.³ Pemanfaatan tumbuhan berkhasiat obat di pelayanan kesehatan harus dapat dipertanggungjawabkan keamanan dan khasiat atau efektivitasnya dengan melengkapi bukti-bukti hasil penelitian yang telah dilakukan.⁴ Beberapa tahun terakhir ini berbagai universitas terkemuka di dunia telah melakukan penelitian pada tanaman obat di Indonesia.³

Kacang polong hijau (*Pisum sativum* L.) merupakan bahan yang berasal dari alam. Kacang ini sudah lama diketahui sebagai salah satu sumber makanan penting karena di dalamnya terkandung protein, serat, pati, dan banyak zat fitokimia

lainnya.⁵ Namun, kacang polong hijau ini belum umum dikonsumsi oleh rakyat Indonesia dan masyarakat pun terbatas memanfaatkannya. Di kota besar kacang polong hijau biasa diperoleh di supermarket dalam bentuk beku atau dalam kaleng, yang kebanyakan merupakan produk impor, sedangkan di pasar tradisional jarang sekali dijumpai.⁶ Berdasarkan penelitian, kacang polong hijau terbukti memiliki efek antibakteri, antidiabetes, antijamur, antiinflamasi, dan antihiperkolesterolemia. Kacang ini juga memiliki aktivitas antioksidan yang berperan sebagai antikanker.⁵

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Aluko *et al.* menunjukkan bahwa pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau berhasil menurunkan tekanan darah. Selain itu, pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau pada tikus percobaan dengan hipertensi ini juga memiliki efek Angiotensin-II plasma yang lebih rendah.⁷

Penelitian Hidayat *et al.* menunjukkan bahwa hidrolisat protein dari kacang polong hijau yang dihidrolisis menggunakan Bromelain menunjukkan efek yang baik dalam memperbaiki fungsi ginjal tikus yang ginjalnya rusak menggunakan Gentamicin. Semakin tinggi dosis, efek perbaikan semakin baik.⁶ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hidrolisat protein kacang polong hijau dosis 100 mg/kgBB/hari merupakan dosis paling efektif dalam menurunkan ureum dan kreatinin pada tikus *Wistar* yang ginjalnya rusak akibat induksi Gentamicin.⁶ Belum ada penelitian uji toksisitas akut dari hidrolisat protein kacang polong hijau sebelumnya.

Bahaya yang diakibatkan oleh paparan suatu zat pada tubuh manusia dapat menimbulkan berbagai efek, baik efek yang bermanfaat hingga efek yang dapat membahayakan jiwa. Untuk itu, perlu dilakukan penelitian untuk mencari dosis maksimal yang memberikan efek paling baik namun aman dan tidak toksik.⁸

Dosis letal 50 (LD₅₀) adalah istilah untuk menggambarkan toksisitas akut, dimana dosis letal ini merupakan dosis yang menyebabkan kematian, sedangkan angka 50 menunjukkan dosis yang menyebabkan kematian pada hewan coba hingga 50% di bawah pengawasan laboratorium terkontrol.⁹ Hewan coba ini akan diamati selama 14 hari, yaitu pada 30 menit pertama setelah pemberian sediaan uji,

kemudian secara periodik setiap 4 jam selama 24 jam dan sehari sekali selama 14 hari.⁸ Uji toksisitas LD₅₀ ini akan memperlihatkan hubungan antara dosis dan respon paling ekstrim hingga kematian sehingga dapat membantu penetapan regimen dosis.⁹

Berdasarkan latar belakang di atas, perlu dilakukan uji toksisitas akut dari hidrolisat protein kacang polong hijau meliputi jumlah hewan yang mati serta observasi terhadap tingkah laku, bobot badan, dan pemeriksaan patologi pada mencit *Swiss Webster* untuk mengetahui berapakah dosis letalnya agar dapat digunakan secara aman dan tepat untuk kepentingan kesehatan.⁸

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, identifikasi masalah yang timbul dan patut diteliti, yaitu:

- Apakah pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau dosis tunggal 5.000 mg/kgBB menyebabkan LD₅₀ pada mencit *Swiss Webster* betina.
- Bagaimana pengaruh dosis tinggi hidrolisat protein kacang polong hijau terhadap perilaku mencit *Swiss Webster* betina.
- Bagaimana pengaruh dosis tinggi hidrolisat protein kacang polong hijau terhadap bobot badan (BB) mencit *Swiss Webster* betina.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui:

- Apakah pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau dosis tunggal 5.000 mg/kgBB dapat menyebabkan kematian pada 50% mencit *Swiss Webster*.
- Pengaruh dosis tinggi hidrolisat protein kacang polong hijau terhadap perilaku dan bobot badan (BB) mencit *Swiss Webster*.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademik

Menambah wawasan mahasiswa kedokteran dalam bidang biokimia, gizi, dan farmakologi mengenai dosis letal dan efek toksisitas pada hidrolisat protein kacang polong hijau.

1.4.2 Manfaat Praktis

Mengetahui dosis maksimum dari hidrolisat protein kacang polong hijau yang masih aman digunakan tanpa menimbulkan efek toksik yang tidak diinginkan. Selain itu, juga untuk mengetahui dosis yang aman dan tepat digunakan untuk kepentingan kesehatan.

1.5 Landasan Teori

Hidrolisat protein dihasilkan dari sumber protein yang dimurnikan melalui proses pemanasan dengan asam, basa, atau dengan penambahan enzim proteolitik yang diikuti prosedur pemurnian.^{10,11} Setiap hidrolisat protein adalah campuran dari kompleks peptida rantai panjang yang berbeda dan asam amino bebas.¹⁰

Konsumsi kacang-kacangan berpotensi mengurangi risiko penyakit kronis, seperti stroke, diabetes melitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan kanker pada saluran pencernaan.¹² Kacang polong hijau (*Pisum sativum* L.) mengandung berbagai zat aktif, antara lain alkaloid, flavonoid, glikosida, isoflavan, fenol, pitosterol, asam fitik, *protease inhibitor*, saponin, dan tannin. Selain itu, kacang polong hijau ini juga kaya akan apigenin, *hydroxybenzoic*, *hydroxycinnamic*, luteolin, dan quercetin yang telah dilaporkan sebagai zat antikarsinogenesis.⁵ Senyawa fenol yang terkandung di dalam kacang polong hijau tahan terhadap oksidasi dan melindungi tubuh dari kerusakan sel untuk mencegah risiko penyakit degeneratif karena memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antialergi, dan

antikarsinogenik.¹² Kandungan tanin diketahui memiliki sifat antioksidan yang penting dalam melindungi kerusakan oksidatif sel dan memiliki efek antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri, virus, dan jamur. Efek fisiologis tannin adalah mempercepat koagulasi darah, menurunkan tekanan darah, menurunkan lipid serum, dan memodulasi respons imun. Namun, tannin pun dapat menyebabkan nekrosis hati.¹³

Sebelum dipasarkan kepada masyarakat, obat atau tumbuhan berkhasiat obat harus lulus uji non klinik dan uji klinik terlebih dahulu sehingga aman dikonsumsi oleh masyarakat. Uji non klinik adalah uji yang dilakukan pada hewan coba untuk menilai keamanan serta profil farmakodinamik suatu produk yang diuji. Uji non klinik ini meliputi: uji toksisitas akut oral, uji toksisitas subkronik oral, uji toksisitas kronik oral, uji teratogenisitas, uji sensitisasi kulit, uji iritasi mata, uji iritasi akut dermal, uji iritasi mukosa vagina, uji toksisitas akut dermal, dan uji toksisitas subkronik dermal. Uji klinik adalah penelitian yang dilakukan dengan mengikutsertakan subjek manusia disertai adanya intervensi produk uji untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik atau farmakodinamik, mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan, serta mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresinya dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektivitas produk yang diuji.⁴

Pada uji toksisitas, hewan coba digunakan sebagai model yang berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik, dan patologik pada manusia terhadap suatu zat yang diuji. Meskipun hasil uji toksisitas tidak dapat digunakan secara mutlak untuk membuktikan keamanan suatu zat pada manusia, namun tetap dapat memberikan petunjuk akan adanya toksisitas relatif dan mengidentifikasi efek toksik bila terjadi pemaparan pada manusia.⁸

Uji toksisitas akut adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian sediaan uji yang diberikan dalam dosis tunggal atau dosis berulang dalam waktu 24 jam. Prinsip uji toksisitas akut yaitu, sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan kepada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok, kemudian dilakukan pengamatan terhadap adanya efek toksik dan kematian. Hal-hal yang harus diamati

dalam periode observasi meliputi tingkah laku, bobot badan, dan pemeriksaan patologi. Hewan yang mati selama percobaan dan yang hidup sampai akhir percobaan diotopsi untuk dievaluasi apakah terdapat gejala-gejala toksisitas. Tujuannya adalah untuk mendeteksi toksisitas intrinsik suatu zat, menentukan organ sasaran, kepekaan spesies, memperoleh informasi bahaya atau tidaknya suatu zat setelah pemaparan 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.⁸

