

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pemakaian tanaman obat dikalangan masyarakat saat ini sudah menimbulkan masalah dalam bidang kesehatan karena pemakaian tanaman tersebut tanpa mempertimbangkan dosis dan lama pemakaian sehingga menyebabkan efek samping. Tanaman obat mengandung banyak senyawa kimia yang mempunyai keaktifan biologis yang sangat luas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa tanaman obat mempunyai efek samping, seperti efek teratogenik dan embriotoksik pada organisme yang mengkonsumsinya (Paganelliet *al.*, 2010; Ekwere *et al.*, 2011).

Beberapa jenis tanaman obat yang sudah diteliti dan diduga mengandung senyawa kimia bersifat teratogen dan embriotoksik yaitu, sambiloto (Setyawati, 2009), pandan (Muna *et al.*, 2010) kunyit putih (Yulianty dan Nawir, 2008), manggis (Akpantah *et al.*, 2005) kulit kayu durian (Rusmiati, 2009), *Piuchea arguta* (Vaghasiya *et al.*, 2011), *Mentha piperita* L (Golalipour *et al.*, 2011) kafein (Santoso, 2006), handeuleum (Suhargo, 2005), *Melia azedarach* (Mandal dan dhaliwal, 2007), dan gambir (Almahdy, 2010).

Salah satu tanaman yang juga banyak digunakan sebagai obat, tetapi belum banyak diteliti secara ilmiah tentang efektifitas pemakaiannya dan tingkat keamanannya adalah daun seribu (*Achillea millefolium* L). Daun seribu merupakan jenis tanaman liar yang tumbuh di sembarangan tempat dan sering dianggap gulma atau tanaman pengganggu yang layak dicabut atau di buat sebagai makanan ternak. Tanaman daun seribu (*Achillea milefolium* L) sering digunakan sebagai obat dalam mitologi Yunani kuno. Achillea pahlawan bangsa yunani menggunakan daun seribu untuk merawat luka prajuritnya yang terkena panah. Daun seribu sudah populer didunia pengobatan herbal Eropa. Tanaman yang dikenal dengan

sebutan *Yaraow* itu juga daunnya dapat dibuat teh. Pendaki gunung yang mengalami perdarahan kerap menyeduhkannya menjadi teh untuk menekan perdarahan. Penduduk asli Amerika menggunakannya dengan cara meremas lalu menggulung-gulungnya kemudian mengolesinya pada luka luar dengan cara meremas. (Yassa *et al*, 2007 ; Candan *et al*, 2010 ; Barreta *et al*, 2012).

Masyarakat luas di India menggunakan daun seribu ini sebagai pengobatan demam, asma, bronkhitis, batuk, peradangan kulit, penyembuhan luka, dismonerea, pengaturan haid, antiinflamasi. Secara tradisional masyarakat India menggunakan daun seribu sebagai aborsi, kontrasepsi dan untuk merangsang kontraksi rahim, sehingga bisa menimbulkan abortus pada wanita hamil yang meminum obat ini. (Yassa *et al*, 2007 ; Candan *et al*, 2010 ; Barreta *et al*, 2012).. Pemberian daun seribu kepada tikus betina yang hamil, maka akan terjadi penurunan berat janin, peningkatan kontraksi uterus dan malformasi janin, akibatnya akan dapat menimbulkan abortus (Lakhsmi *et al*, 2011)

Abortus adalah ancaman atau pengeluaran hasil konsepsi sebelum janin dapat hidup di luar kandungan. Sebagai batasan ialah kehamilan kurang dari 20 minggu atau berat janin kurang dari 500 gram. Pada tingkat permulaan abortus dan ancaman terjadinya abortus, ditandai perdarahan pervaginam, ostium uteri masih tertutup dan hasil konsepsi masih baik dalam kandungan ( Prawiroharjo, 2014).

Angka kejadian abortus sukar ditentukan karena abortus provokatus banyak yang tidak dilaporkan, kecuali bila sudah terjadi komplikasi. Abortus spontan dan tidak jelas umur kehamilannya, hanya sedikit memberikan gejala atau tanda sehingga biasanya ibu tidak melapor atau berobat. Sementara itu, dari kejadian yang diketahui, 15 – 20% merupakan abortus spontan atau kehamilan ektopik. Sekitar 5% dari pasangan yang mencoba hamil akan mengalami 2 keguguran yang berurutan, dan sekitar 1% dari pasangan mengalami atau lebih keguguran yang berurutan. Rata – rata terjadi 114 kasus abortus perjam. Sebagian besar studi

menyatakan kejadian abortus spontan antara 15 – 20% dari semua kehamilan. Kalau dikaji lebih jauh kejadian abortus sebenarnya bisa mendekati 50 %. Hal ini dikarenakan tingginya angka *chemical pregnancy loss* yang tidak bisa diketahui pada 2 – 4 minggu setelah konsepsi. Sebagian besar kegagalan kehamilan ini dikarenakan disfungsi gamet orang tua. (Prawirohardjo, 2014).

Penyebab abortus (*early pregnancy loss*) bervariasi dan sering di perdebatkan. Umumnya lebih dari satu penyebab. Penyebab terbanyak diantaranya adalah sebagai berikut : 1) Faktor Genetik, 2) Kelainan Kongenital uterus, 3) Autoimun, 4) Defek fase luteal, 5) Infeksi, 6) Hematologik, 7) Lingkungan. (Prawirohardjo, 2014). Diperkirakan 1 – 10 % malformasi janin akibat dari paparan obat, bahan kimia, atau radiasi dan umumnya berakhir dengan abortus. Hal ini disebabkan bahan kimia tersebut mengganggu sistem sirkulasi pada plasenta, sehingga terjadi gangguan pertumbuhan janin yang berakhir dengan abortus, dimana terjadi kegagalan implantasi embrio. (Yang *et al*, 2006).

Proses Implantasi berlangsung melalui serangkaian tahapan yang unik, melibatkan interaksi antara embrio dalam bentuk blastokista dengan endometrium uterus (Yang *et al*, 2006) serta berlangsung pada waktu dan tempat yang tepat (Chedrese, 2009). Hasil akhir dari proses implantasi adalah invasi blastokista pada jaringan maternal untuk memperoleh nutrisi esensial bagi kehidupan dan perkembangannya (Van Mourik *et al*, 2009). Keberhasilan implantasi juga dihasilkan oleh komunikasi sel-sel antara blastosis dan uterus (Ding *et al*, 2002). Seluruh tahapan proses implantasi merupakan proses yang melibatkan interaksi embrio dengan dinding endometrium uterus yang melibatkan molekul sinyal endokrin, parakrin, dan otokrin. Komunikasi dua arah antara blastokista dan endometrium merupakan kunci keberhasilan implantasi (Van Mourik *et al*, 2009). Interaksi antara embrio dan endometrium uterus induk yang terjadi selama proses implantasi ini merupakan hasil regulasi

hormon, terutama hormon estrogen dan progesteron (Chedrese, 2009 ; Van Mojurik *et al.*, 2009)

Penelitian pendahuluan yang dilakukan didapatkan bahwa ekstrak daun seribu terbukti mengandung senyawa steroid sehingga akan terjadi perubahan hormonal pada ibu maupun janin. Hormon ini masuk dalam sel dan mengikat faktor transkripsi dalam inti sel (Liggin, 2000). Akibat rangsangan dari bahan kimia daun seribu kedalam tubuh akan memicu sinyal Tumor Necrosis Factor Alfa ( $TNF\alpha$ ) yang akan di tangkap oleh  $TNF\alpha$  reseptor di amnion.

Ikatan  $TNF\alpha$  dan  $TNF\alpha$  reseptor akan mengaktifkan protein-protein didalam sitoplasma seperti TRADD dan melalui jalur kinase caskade akan mengaktifkan NF-kB. Dalam keadaan normal NF-kB berada didalam sitosol berikatan dengan IKB kinase (IKK) sehingga menyebabkan NF-kB inaktif dengan membentuk NF-kB kompleks. Akibat adanya rangsangan maka NF-kB akan berpisah dengan IKK, selanjutnya NF-kB masuk kedalam nukleus dan berikatan dengan bagian dari DNA sehingga terbentuk kompleks DNA/NF-kB1. Kompleks ini akan merekrut protein lain seperti koaktivator dan RNA polimerase untuk mengubah DNA menjadi RNA yang akhirnya akan dihasilkan protein fungsional yang mempengaruhi fungsi sel. Protein ini dapat berupa sitokin dan Cyclooxygenase – 2 (Scheindreit C, 2006).

Allport *et al.*,(2011) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa persalinan pada manusia berkaitan dengan aktivitas NF-kB di dalam amnion, yang berfungsi meningkatkan ekspresi Cyclooxygenase – 2 dan berkontribusi terhadap “functional progesterone withdrawal”. Bahri (2014) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa ekspresi  $TNF\alpha$ , NF-kB dan COX2 lebih tinggi pada persalinan prematur dibandingkan pada persalinan normal.

Diduga pemicu abortus juga terjadi akibat peningkatan NF-kB, karena banyak penyakit-penyakit lain yang berat seperti kanker, asma, HIV AIDS, rematoid arthitirs.

meningkatkan NF-kB sebagai gen transkripsi. Penelitian Samaka(2006) mendapatkan bahwa tingginya kadar Cyclooxygenase-2 (COX2) akan meningkatkan Cyclooxygenase – 2 secara signifikan.

Cycloooksigenase (COX) atau prostaglandin endoperoxide synthase pathway adalah enzim yang memproduksi prostaglandin endoperoxidase, yang kemudian disintesa menjadi prostaglandin oleh enzim sintesa spesifik. Amnion merupakan lokasi utama dalam mensintesa prostaglandin. (Palliser, 2005).

Prostaglandin digunakan untuk menginduksi persalinan. Prostaglandin bekerja dengan memediasi dilatasi serviks, menstimulasi kontraksi uterus dengan meningkatkan estrogen, dan secara tidak langsung meningkatkan kontraktilitas miometrium dengan membangun regulasi reseptor oksitosin dan mensinkronisasi kontraksi (Jacques, 2010). Prostaglandin yang meningkat inilah yang akan mengaktifkan enzim kolagenase akan menyebabkan terjadi dilatasi kanalis servikalis (Jacques, 2010).

Tingginya Cyclooxygenase – 2 juga akan menyebabkan penarikan fungsional progesteron melalui interaksi dengan reseptor progesteron (Condon, 2006). Akibatnya kadar progesteron menjadi rendah. Kadar progesteron yang rendah menyebabkan terganggunya stabilitas membran lisosom dan juga meningkatkan pelepasan enzim fosfolipase-A2 yang berperan sebagai katalisator dalam sintesis prostaglandin melalui perubahan fosfolipid menjadi asam arakhidonat. (Loudon, 2003).

Ikataan sinyal TNF- $\alpha$  dengan TNF-reseptor akan meningkatkan apoptosis melalui peningkatan protein TRADD sehingga terjadi pengaktifan protein FADD, dan selanjutnya akan mengaktifkan kapase-8, yang dapat menyebabkan terjadinya apoptosis. Bila terjadi terus menerus akan menyebabkan kerusakan sel selaput amnion yang strukturnya terdiri dari satu lapis sel, serta mengurangi kerapatan antara masing masing sel sehingga terjadi degradasi

matriks ekstraseluler yang memudahkan terjadinya robek selaput ketuban (Sagol *et al*, 2002).

*Matriks metalloproteinase-8* (MMP-8) adalah salah satu dari MMP yang merupakan enzim kolagenase yaitu enzim yang dapat memecah kolagen pada peristiwa remodeling jaringan dengan kofaktor zinc. MMP-8 berfungsi mendegradasi kolagen I, II, dan III, yang dapat mengurangi fungsi utama serat kolagen (Geneser, 2000), sehingga memudahkan robeknya selaput ketuban.

Berdasarkan hal-hal tersebut diatas penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun seribu (*Achillea millefolium*) terhadap kadar Cyclooxygenase – 2, Progesteron dan MMP-8 pada tikus betina sebagai pencetus terjadinya abortus.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, maka dapat di rumuskan beberapa masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak daun seribu terhadap kadar Cyclooxygenase – 2 pada tikus betina yang mengalami abortus?
2. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak daun seribu terhadap kadar Progesteron pada tikus betina yang mengalami abortus?
3. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak daun seribu terhadap kadar *MMP-8* pada tikus betina yang mengalami abortus ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak daun seribu terhadap kadar Cyclooxygenase – 2, Progesteron dan Kadar *MMP-8* pada tikus betina (*Rattus Norvegicus*) yang mengalami abortus.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk membuktikan pengaruh ekstrak daun seribu terhadap kadar Cyclooxygenase – 2 pada tikus betina (*Rattus norvegicus*) yang mengalami abortus.
2. Untuk membuktikan pengaruh ekstrak daun seribu terhadap kadar progesteron pada tikus betina (*Rattus norvegicus*) yang mengalami abortus.
3. Untuk membuktikan pengaruh ekstrak daun seribu terhadap kadar *MMP-8* pada tikus betina (*Rattus norvegicus*) yang mengalami abortus.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat memberikan kontribusi kepada :

#### 1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan karena dapat digunakan sebagai landasan teoritis mengenai mengapa daun seribu tidak diperbolehkan di pakai pada wanita hamil.

#### 1.4.2 Kepentingan Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat khususnya perempuan hamil, harus berhati-hati dalam penggunaan daun seribu karena dapat menimbulkan abortus.