

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penggunaan *doxorubicin* (DOX) sebagai salah satu agen kemoterapi paling banyak dijumpai untuk berbagai terapi jenis kanker, yang mana *doxorubicin* ini berasal dari golongan antibiotik *anthracyclines* (Childs *et al.*, 2002). Pada penggunaan secara klinis, antibiotik golongan ini memiliki keterbatasan akibat efek samping, yaitu salah satunya dapat menyebabkan kardiotoxikosis cukup serius pada penderita kanker baik secara akut ataupun kronis tergantung dari dosis pemberian (Arafa *et al.*, 2005).

Efek samping *doxorubicin* bersifat irreversible pada pemakaian secara kronik, termasuk terbentuknya *cardiomyopathy*, *congestive heart failure*, *nefrotoksik*, *hepatotoksik* (Han *et al.*, 2008; Minotti *et al.* 2004). Dilaporkan oleh Wattanapitayakul *et al.* (2005) resiko penggunaan *doxorubicin* menimbulkan efek samping pada jaringan normal terutama di jantung dan juga menyebabkan penekanan sistem imunitas. Jaringan pada organ jantung memiliki metabolisme yang aktif namun organ ini memiliki kemampuan antioksidan yang rendah jika dibandingkan organ lainnya pada tubuh manusia, sehingga jantung sangat rentan terhadap kerusakan yang diakibatkan radikal bebas salah satunya oleh *doxorubicin* (Arafa *et al.*, 2005). Gambaran biologis yang ditampilkan secara umum efek dari penggunaan *doxorubicin* adalah terjadinya apoptosis ataupun nekrosis (Tacar *et al.*, 2012).

Berdasarkan hasil penelitian Octavia *et al.* (2012), angka kejadian pasien yang diterapi *doxorubicin* dan turunannya sekitar 10% akan mengalami komplikasi jantung hingga 10 tahun setelah penghentian kemoterapi, namun intervensi untuk mengurangi stres oksidatif belum juga berhasil untuk menurunkan angka kejadian kardiotoxikosis pada pasien yang diobati dengan *doxorubicin*. Sehingga protokol perawatan untuk melindungi jantung tanpa mengurangi aktivitas kerja obat antikanker sangat dibutuhkan.

Kardiotoxikosis merupakan suatu keadaan dimana terjadinya kerusakan jantung serta pembuluh darah akibat adanya paparan kimiawi yang bersifat toksik. Kejadian kardiotoxikosis yang paling banyak disebabkan penggunaan obat – obatan kemoterapi (Siahaan *et al.*, 2007). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Martha (2007), dilaporkan bahwa tingginya kasus kardiotoxikosis akibat penggunaan obat kemoterapi golongan *anthracyclines* dengan angka kejadian mencapai 86,8%. Salah satu obat golongan *anthracyclines* yang sering digunakan adalah *doxorubicin* yang dapat menyebabkan terjadinya kardiotoxikosis (Tacar *et al.*, 2012). Terjadinya kardiotoxikosis oleh *doxorubicin* diakibatkan pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) yaitu suatu proses metabolisme zat besi dengan peningkatan stress oksidatif pada miokardium (Peng *et al.*, 2005). Mekanisme stress oksidatif paling sering menyebabkan kerusakan jantung akibat dari penggunaan antibiotika golongan *anthracyclines* (Siahaan *et al.*, 2007).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Schulke *et al.*, (2013) pemberian *doxorubicin* 4 mg/kg BB pada hewan coba mencit yang dilakukan seminggu sekali selama 4 minggu secara intraperitoneal (IP) terjadi peningkatan fibrosis jantung jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diberikan *doxorubicin*. Karena efek yang ditimbulkan oleh *doxorubicin* tersebut maka dibutuhkan suatu senyawa aktif yang dapat melindungi organ jantung (kardioprotektif). Yang mana senyawa kardioprotektif ini dapat memberikan efek anti inflamasi serta antioksidan yang baik.

Indonesia merupakan negara yang kaya akan bahan alam, yaitu tumbuh – tumbuhan, hewan dan juga mineralnya. Dari berbagai hasil riset, tercatat lebih kurang 10,000 jenis tanaman yang telah dimanfaatkan oleh masyarakat untuk pengobatan, pencegahan penyakit juga untuk meningkatkan daya tahan tubuh serta pengembalian kesegaran tubuh (Mursito, 2003). Keinginan masyarakat untuk pentingnya kesehatan dan kembali ke alam dengan memanfaatkan jenis – jenis tanaman obat berbahan alami karena menurut pemahaman masyarakat pemakaiannya cenderung lebih aman dibandingkan obat – obatan kimia (Hariana, 2007).

Kunyit dengan nama ilmiah *Curcuma longa linn* termasuk salah satu tanaman rempah dan juga merupakan tanaman obat. Habitat asli tanaman ini meliputi wilayah Asia, khususnya Asia tenggara, kemudian tanaman ini menyebar ke daerah Indo-Malaysia, Indonesia, Australia bahkan sampai ke Afrika. Hampir setiap masyarakat Indonesia dan India serta bangsa Asia pada umumnya pernah mengkonsumsi kunyit baik sebagai bumbu masakan, jamu atau untuk kecantikan (Ariani, 2017). Selain dikenal sebagai bumbu penyedap kunyit juga dapat menetralkan bau anyir pada masakan. Di Indonesia sendiri penggunaan kunyit sering ditemukan sebagai ramuan obat tradisional untuk menyembuhkan berbagai penyakit. Saat ini kunyit sudah digunakan secara luas oleh industri makanan, minuman, obat – obatan, kosmetik dan juga tekstil (Winarto, 2004). Senyawa utama dari kunyit adalah kurkuminoid, dimana senyawa ini memberikan warna kuning pada kunyit. Kurkuminoid inilah yang menjadi pusat perhatian bagi peneliti untuk mempelajari keamanan, sifat antioksidan, anti inflamasi, anti kanker serta kemampuannya untuk menurunkan resiko serangan jantung (Asghari G. A *et al.*, 2009). Tanaman kunyit merupakan salah satu tanaman yang memiliki peranan sangat besar di masyarakat kita karena khasiatnya sebagai jamu ataupun obat tradisional yang efektif, harga yang relatif murah dan juga aman. Tanaman kunyit telah dimasukkan kedalam daftar prioritas WHO sebagai salah satu tanaman obat yang banyak dipakai di beberapa negara serta penggunaannya yang sering disebut dalam buku – buku farmasi juga ditulis sebagai resep obat – obatan tradisional (Hartati, 2013).

Pada penelitian yang dilakukan secara *in vitro*, senyawa kurkumin yang terkandung pada rimpang kunyit bersifat sitotoksik, yaitu kandungan kurkumin ini dapat menghambat terjadinya proliferasi sel sel kanker juga dapat mengurangi nyeri atau ukuran luka dari kanker. Oleh sebab itu kunyit sangat mungkin dipakai sebagai anti radang dan sangat berguna untuk terapi anti kanker. Dengan demikian potensi kunyit sebagai tanaman obat dapat diteliti lebih mendalam lagi agar pemanfaatannya sebagai obat tradisional dapat lebih dimaksimalkan lagi tanpa efek samping yang negatif (Hartati, 2013).

Vitamin E merupakan antioksidan yang telah populer didunia kesehatan, terkenal efektif dalam membersihkan radikal bebas yang dihasilkan oleh paparan radiasi, sebagai pemecah yang kuat pada rantai lipid utama yang ditemukan dalam tubuh (Singh *et al.*, 2013; Hadi *et al.*, 2018), menghambat produksi molekul ROS ketika lemak mengalami oksidasi dan selama penyebaran reaksi radikal bebas (Burton *et al.*, 1983 dalam Rizvi *et al.*, 2014). Analog vitamin E, secara kolektif dikenal sebagai tokol, telah menjadi subjek investigasi sejak lama sebagai radioprotektor pada pasien yang menjalani radioterapi (Sing *et al.*, 2013). Stres oksidatif memainkan peran penting dalam menghasilkan cedera pada organ seperti hati dan lain-lain, oleh karena itu dengan menargetkan komponen stress oksidatif, vitamin E muncul sebagai penangkalnya (Hadi *et al.*, 2018). Sebagai antioksidan, vitamin E menjaga kestabilan dan integritas membran sel serta melindungi sel dari toksisitas berbagai macam obat, logam berat dan senyawa kimia lainnya yang membentuk radikal bebas (Goodman's and Gillman's, 1991).

Berdasarkan uraian diatas, pemberian terapi kanker jangka panjang dengan *doxorubicin* sering menyebabkan terjadinya kerusakan multiorgan, salah satunya dapat menyebabkan kardiotoxik, dan tanaman kunyit (*Curcuma longa* linn=*Tumeric*) dengan kandungan yang kaya akan curcuminoid (curcumin) memiliki sifat sebagai peredam radikal bebas yang kuat, sehingga mendorong peneliti untuk melakukan uji efektivitas ekstrak etanol kunyit (EEK) terhadap hewan percobaan yang diinduksi *doxorubicin* pada organ jantung dengan parameter yang diukur adalah CK-MB (*Creatine kinase*-MB) dan LDH (*Lactate dehydrogenase*) sebagai biomarker dan melakukan pemeriksaan histopatologi jaringan jantung pada hewan coba.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini adalah apakah pemberian ekstrak etanol kunyit dapat melindungi organ jantung pada tikus yang mengalami kardiotoxik setelah diinduksi *doxorubicin* dengan parameter yang digunakan adalah kadar CK – MB, LDH dan histologi jaringan jantung.

1.3 Hipotesis

Berdasarkan perumusan masalah diatas, maka hipotesis penelitian ini adalah ekstrak etanol kunyit berpotensi dapat melindungi organ jantung tikus setelah diinduksi *doxorubicin*.

1.4 Tujuan Penelitian

- a. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol kunyit terhadap kadar CK-MB dan LDH pada tikus kardiotoxik yang diinduksi *doxorubicin*.
- b. Mengetahui jumlah dosis ekstrak etanol kunyit yang paling efektif untuk fungsi kardioprotektif.
- c. Mengetahui apakah ekstrak etanol kunyit memiliki aktivitas sebagai kardioprotektif.
- d. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol kunyit terhadap gambaran histologi jantung tikus yang diinduksi *doxorubicin*.

1.5 Manfaat Penelitian

Diharapkan dengan adanya penelitian memiliki manfaat sebagai berikut :

- a. Diperoleh informasi pengaruh ekstrak etanol kunyit terhadap kadar CK-MB dan LDH pada tikus kardiotoxik yang diinduksi *doxorubicin*.
- b. Diperoleh informasi pengaruh ekstrak etanol kunyit terhadap gambaran histologi jantung tikus yang diinduksi *doxorubicin*.
- c. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah dari antioksidan kunyit sebagai obat pelindung jantung dari kardiotoxik, sehingga kedepannya tanaman ini dapat dikembangkan sebagai sediaan fitofarmaka dengan efek samping yang relatif kecil dibandingkan obat konvensional.