

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan data yang dilaporkan W.H.O pada tahun 2008, data menunjukkan dari 57 juta kematian di dunia, ada 36 juta jiwa (hampir 2/3-nya) disebabkan oleh Penyakit Tidak Menular (selanjutnya disingkat PTM). Proporsi penyebab kematian PTM pada orang-orang berusia kurang dari 70 tahun, adalah penyakit kardiovaskular (39%), kanker (27%), penyakit paru - saluran nafas kronik & saluran cerna secara bersama menyebabkan 30% kematian, dan sisanya disebabkan penyakit DM. Menurut laporan W.H.O tersebut, kematian yang disebabkan PTM ini diperkirakan akan terus meningkat di seluruh dunia, peningkatan terbesar akan terjadi pada kelompok negara berkembang. Secara global, regional dan nasional pada tahun 2030, transisi epidemiologi dari penyakit menular menjadi PTM akan semakin nyata. Penyakit tidak menular, seperti kanker, penyakit jantung, DM, dan PPOK, serta penyakit kronik lainnya akan mengalami peningkatan yang signifikan pada tahun 2030. Sementara itu penyakit menular, seperti TBC, HIV/AIDS, Malaria, Diare dan penyakit infeksi lainnya diprediksi akan mengalami penurunan pada tahun 2030. Peningkatan kejadian PTM berhubungan dengan faktor risiko akibat perubahan gaya hidup, pertumbuhan populasi dan meningkatnya usia harapan hidup (Pusdatin Kemenkes RI, 2012).

Kejadian disfungsi organ merupakan fenomena yang sering terjadi pada pasien kanker, terutama gangguan fungsi hepar sebagai keluaran yang paling sering dijumpai dan menjadi salah satu faktor sangat dipertimbangkan dalam penanganan pasien kanker. Doksorubisin (adriamisin), termasuk golongan antrasiklin merupakan obat antikanker yang sangat banyak digunakan untuk mengobati pasien kanker dengan spektrum luas. Beberapa penelitian menemukan hepatotoksisitas yang dijumpai pada pasien kanker, sebagian besar disebabkan oleh toksisitas obat antikanker yang digunakan, termasuk penggunaan doksorubisin dan sebagian kecil disebabkan ada riwayat kelainan hepar sebelumnya (Damodar, *et al.*, 2014).

Damodar, *et al.* (2014) melaporkan ada korelasi yang kuat terjadinya hepatotoksisitas pada penderita kanker payudara yang mendapatkan injeksi doksorubisin, dimana dijumpai 30,4% penderita kanker payudara mengalami hepatotoksisitas ditandai adanya peningkatan SGOT, SGPT, kadar bilirubin direk dan kadar bilirubin total (Damodar, *et al.*, 2014).

King dan Perry (2001), mengemukakan bahwa penggunaan doksorubisin akan mempengaruhi fungsi membran sel melalui interkalasi DNA dan pembentukan radikal bebas di heaptosit (King & Perry, 2001; Injac & Strukelj, 2008).

Pedrycez, *et al.* (2005) mengemukakan doksorubisin dapat menyebabkan apoptosis sel hepatosit pada tikus dewasa. Walau mekanisme yang mendasarinya belum jelas, tetapi diduga berhubungan dengan produksi radikal bebas dan ketegangan oksidatif yang memicu cedera sel, termasuk sel hepatosit dan sel tubuh lainnya (Sliai, 2015).

Hepatotoksisitas yang timbul oleh doksorubisin, dan keyakinan akan mekanisme toksisitasnya melalui produksi radikal bebas, telah menghasilkan beberapa pendekatan baru yang berorientasi pada penggunaan antiosidan alami. Banyak antikoksidan alami yang telah diteliti kandungan dan manfaat, yaitu vitamin (E, A, C, dan karotenoid), koenzim Q, flavonoid, polifenol dan antioksidan herbal, selenium dan minyak zaitun (Injac & Strukelj, 2008).

Banyak tumbuhan dan ekstraknya yang memiliki efek hepatoprotektif dengan meningkatkan status antioksidan sehingga obat yang berasal dari tumbuhan berperan penting dalam manajemen terapi penyakit/ kelainan hepar. (Seif, 2016).

Phyllanthus emblica, mengandung banyak tanin, flavonoid, senyawa fenol, saponin, terpenoid, asam askorbat, karbohidrat dan senyawa lain (Hasan, *et al.*, 2016). Kandungan senyawa fenol total, sebagian besar terdiri dari *galic acid*, yang berasal dari buah dan biji Balakka, merupakan sumber antioksidan poten dan berperan penting dalam pemerangkapan gugus radikal bebas dalam mempertahankan keseimbangan potensial redoks pada kelainan degeneratif (Hasan, *et al.*, 2016). Pada penelitian lain menggunakan ekstrak air buah Balakka yang dipersiapkan sesuai dengan Farmakope Herbal Thailand, menemukan bahwa ekstrak air buah Balakka memiliki potensi yang kuat dalam melakukan pemerangkapan radikal bebas dan menghambat produksi ROS (Hasan, *et al.*, 2016). Selain senyawa fenol, flavonoid sebagai metabolit sekunder dari ekstrak buah Balakka juga telah diteliti, oleh Sharma *et al.* (2010), dalam laporannya dikemukakan senyawa flavonoid ekstrak Balakka dapat digunakan sebagai agen kemoterapi dan nutrisi karena memiliki potensi antioksidan yang baik, tidak bersifat sitotoksik, dan dapat diabsorpsi dengan baik melalui saluran cerna (Hasan, *et al.*, 2016).

Banyak penelitian efek hepatoprotektif ekstrak etanol buah Balakka pada tikus yang telah dilakukan dan dilaporkan oleh beberapa peneliti (Charmkar &

Singh, 2017). Efek protektif ekstrak hidroalkohol kadar 50% buah Balakka yang digunakan oleh Tasduq , et al. (2005) terhadap hepatotoksisitas diinduksi obat anti tuberkulosis. Hasil penelitian ini menemukan ekstrak buah Balakka dapat bertindak sebagai hepatoprotektif melalui mekanisme antioksidan, penstabil membran, dan melibatkan enzim sitokrom CYP 2E1 (Charmkar & Singh, 2017). Penelitian lain yang dilakukan oleh Pramyothin et al. (2006), dengan memberikan ekstrak buah Balakka (75 mg/ kg per hari) dapat meningkatkan pemulihan sel hepar tikus dengan meningkatkan kadar AST, ALT dan IL-1 β kembali ke nilai normal (Charmkar & Singh, 2017).

Penelitian histopatologi hepar tikus yang diberikan ekstrak buah Balakka juga telah dilakukan. Penelitian ini menggunakan parasetamol, sebagai induktor hepatotoksisitas, dan hasil pemberian ekstrak buah Balakka ini, menunjukkan kemampuan ekstrak untuk mengurangi toksisitas dan kerusakan hari (Hasan, et al., 2016). Penelitian lain oleh Mir, et al., (2007) meneliti efek protektif ekstrak hidroalkohol buah Balakka (*Phyllanthus emblica L.*) terhadap hepatotoksisitas kronik yang diinduksi oleh karbon tetraklorida (CCl₄) dan Tioasetamid pada tikus. Hasil penelitian ini menemukan ekstrak buah Balakka ini dapat mengatasi hepatotoksitas dengan mempercepat aktivitas regeneratif sel-sel hepar tikus yang diujicoba (Hasan, et al., 2016).

Dari penelitian ekstrak buah Balakka dan potensi hepatoprotektifnya terhadap hepatotoksisitas secara in vivo di atas, masih belum banyak penelitian efek hepatoprotektif ekstrak buah Balakka (*Phyllanthus emblica L.*) menggunakan pelarut etanol, dan masih belum ada hasil penelitian efek hepatoprotektifnya terhadap hepatotoksisitas yang diinduksi oleh obat anti kanker, khususnya doksorubisin pada hewan coba tikus, serta masih diperlukan data perbandingan efek hepatoprotektifnya melalui uji fungsi hati (kadar AST dan ALT) serta uji histopatologi organ hepar tikus.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah belum diketahuinya potensi efek protektif ekstrak etanol buah Balakka (*Phyllanthus emblica L.*) terhadap hepatotoksisitas yang diinduksi doksorubisin pada tikus. Sehingga yang menjadi pertanyaan penelitian ini adalah bagaimana potensi efek protektif ekstrak etanol buah Balakka (*Phyllanthus emblica L.*) terhadap hepatotoksisitas yang diinduksi doksorubisin pada tikus?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui potensi efek protektif ekstrak etanol buah Balakka (*Phyllanthus emblica L.*) terhadap hepatotoksisitas yang diinduksi doksorubisin pada tikus.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kandungan fitokimia ekstrak etanol buah Balakka *Phyllanthus emblica L.* secara kualitatif
- b. Untuk mengetahui efek protektif pemberian ekstrak etanol buah Balakka *Phyllanthus emblica L.* terhadap fungsi hati tikus yang diinduksi doksorubisin
- c. Untuk mengetahui efek protektif pemberian ekstrak etanol buah Balakka *Phyllanthus emblica L.* terhadap jaringan hati tikus yang diinduksi doksorubisin
- d. Untuk mengetahui dosis ekstrak etanol buah Balakka *Phyllanthus emblica L.* yang dapat melindungi fungsi dan jaringan hati tikus yang diinduksi doksorubisin

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai bahan referensi ilmiah yang teruji tentang potensi efek protektif ekstrak etanol buah Balakka *Phyllanthus emblica L.* terhadap hepatotoksisitas yang diinduksi doksorubisin pada tikus

1.4.2 Manfaat Metodologis

Sebagai referensi pengembangan metode penelitian terhadap potensi efek protektif ekstrak etanol buah Balakka *Phyllanthus emblica L.* terhadap toksisitas obat kemoterapi kanker terhadap organ hati

1.4.3 Manfaat Aplikatif

Pemanfaatan ekstrak etanol buah Balakka *Phyllanthus emblica L.* sebagai protector bahan alam alternatif dalam penanganan efek samping obat kemoterapi pasien kanker, termasuk pertimbangan kearifan local dan nilai ekonomi.