

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan yang tidak terkendali dan penyebaran sel-sel abnormal. Jika penyebaran tidak terkontrol, maka bisa mengakibatkan kematian. Etiologi pasti dari perkembangan kanker ini masih belum diketahui, terutama yang terjadi selama masa kanak-kanak, ada banyak penyebab kanker yang diketahui, termasuk faktor gaya hidup, seperti penggunaan tembakau dan kelebihan berat badan, serta faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi, seperti bawaan genetik, mutasi, hormon, dan kondisi kekebalan tubuh. Faktor-faktor risiko ini dapat terjadi secara bersamaan atau berurutan untuk memicu pertumbuhan kanker (American Cancer Society, 2018). Penyakit kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker, sedangkan tumor adalah kondisi dimana pertumbuhan sel tidak normal sehingga membentuk lesi atau benjolan di tubuh (Kemenkes RI, 2015).

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Lebih dari 30% dari kematian akibat kanker disebabkan oleh lima faktor risiko perilaku dan pola makan, yaitu: (1) indeks masa tubuh tinggi, (2) kurang konsumsi buah dan sayur, (3) kurang aktivitas fisik, (4) penggunaan rokok, dan (5) konsumsi alkohol berlebihan. Merokok merupakan faktor risiko utama kanker yang menyebabkan terjadinya lebih dari 20% kematian akibat kanker dinegara berpenghasilan rendah dan menengah. Lebih dari 60% kasus baru dan sekitar 70% kematian akibat kanker didunia setiap tahunnya terjadi di Afrika, Asia, Amerika Tengah dan Selatan. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya (Kemenkes RI, 2015).

Data Globocan menyebutkan di tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian, dimana 1 dari 5 laki-laki dan 1 dari 6 perempuan di dunia mengalami kejadian kanker. Data tersebut juga menyatakan 1 dari 8 laki-laki dan 1 dari 11 perempuan, meninggal karena kanker. Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia (136.2/100.000 penduduk) berada pada urutan 8 di Asia Tenggara, sedangkan di Asia urutan ke 23. Angka kejadian tertinggi di Indonesia untuk laki laki adalah kanker paru yaitu sebesar 19,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 10,9 per 100.000 penduduk, yang diikuti dengan kanker hati sebesar 12,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 7,6 per 100.000 penduduk. Sedangkan angka kejadian untuk perempuan yang tertinggi adalah kanker payudara yaitu sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk yang diikuti kanker leher rahim sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk. Berdasarkan data Riskesdas, prevalensi tumor/kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1.4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Prevalensi kanker tertinggi adalah di provinsi DI Yogyakarta 4,86 per 1000 penduduk, diikuti Sumatera Barat 2,47 79 per 1000 penduduk dan Gorontalo 2,44 per 1000 penduduk (Kemenkes RI, 2019).

Salah satu terapi dari kanker adalah dengan menggunakan kemoterapi. Kemoterapi adalah menggunakan obat-obatan kuat untuk membunuh sel kanker. Hal ini sering disebut dengan “kemo”. Jika penyakit ini menyebar didalam tubuh, atau sepertinya menyebar, obat kemoterapi digunakan. Ada banyak jenis kemoterapi, tergantung dari tipe kanker, stadium dan pasien. Kemoterapi mengalir melalui pembuluh darah dan menghancurkan sel kanker. Kemoterapi dapat diberikan secara drip, seperti pil atau sebagai injeksi. Contoh kemoterapi yang biasa diberikan adalah antrasiklin (Canisa, 2015).

Profil hematologi pasien setelah mendapatkan kemoterapi merupakan parameter bagi dokter untuk menentukan apakah respon pengobatan yang diberikan baik atau tidak. Fase

induksi pada kemoterapi mempunyai peran yang sangat penting di dalam terapi kanker, karena apabila pada fase awal induksi telah tercapai remisi dan profil hematologi pasien kembali normal, hal ini menandakan prognosis yang lebih baik sehingga diharapkan menekan angka kematian akibat kanker (Liem *et al.*, 2019).

Kelompok senyawa antrasiklin memiliki kromofor antrakuinon planar yang dapat melakukan interkalasi antara pasangan basa DNA yang berdekatan. Kromofor ini terkait dengan bagian gula daunosamin. Dari antrasiklin yang digunakan secara klinis, doxorubicin (juga dikenal sebagai Adriamycin) dan daunorubicin awalnya diisolasi dari spesies bakteri, sedangkan idarubicin dan epirubicin adalah turunan semisintetik. Doxorubicin (DOX) dan daunorubicin (DAUN) juga telah diformulasikan menjadi sediaan liposom; versi pegilasi DOX enkapsulasi disebut Doxil, Caelyx atau pegylated doxorubicin (PLD), dan versi non-pegilasi adalah Myocet (NPLD; liposomal doxorubicin) dan DaunoXome (liposomal daunorubicin) (Rayner *et al.*, 2014).

Empat puluh persen orang di Amerika Serikat mengalami kanker selama masa hidup mereka. Mayoritas pasien ini akan diobati dengan dosis kemoterapi sistemik dosis berulang intravena. Banyak dari obat ini menyebabkan efek samping yang merugikan yang dapat berdampak negatif pada pengobatan. Misalnya, rejimen yang memasukkan doxorubicin (DOX), cyclophosphamide (CYC) dan docetaxel (TAX) menyebabkan neutropenia demam (yaitu neutropenia dengan demam) pada sekitar 30% pasien. Neutropenia yang parah dapat menyebabkan keterlambatan pengobatan, peningkatan tingkat infeksi, rawat inap, dan kematian. Kejadian dan keparahan neutropenia dipengaruhi oleh faktor-faktor non-genetik, seperti usia, penyakit penyerta, stadium dan jenis kanker, serta oleh faktor genetik. Polimorfisme genetik dan gen yang mendasari yang mempengaruhi toksisitas yang diinduksi kemoterapi sering diinterogasi melalui studi asosiasi genome-wide (GWAS), di mana banyak pasien yang menerima rejimen kemoterapi yang sama di-genotipe dan dicari hubungan antara

genotipe dan tingkat keparahan toksisitas. GWAS neutropenia dan leukopenia yang diinduksi kemoterapi dalam kohort Jepang melibatkan SNP pada kromosom yang berbeda untuk obat yang berbeda, menyiratkan bahwa kerentanan terhadap hematotoksitas mungkin disebabkan oleh gen yang berbeda untuk obat yang berbeda. Hasil dalam model organisme mendukung temuan ini juga. GWAS sitotoksitas yang diinduksi antrasiklin dalam sel limpa tikus juga mengidentifikasi lokus yang berbeda untuk DOX dibandingkan idarubicin. Studi lain dari toksisitas yang diinduksi kemoterapi pada *Drosophila melanogaster* juga menemukan bahwa toksisitas masing-masing obat dimodulasi oleh lokus yang berbeda untuk masing-masing obat. Ini menyiratkan bahwa toksisitas obat yang berbeda dapat dipengaruhi oleh gen yang berbeda dan bahwa masing-masing obat, atau kelas obat, dapat memiliki mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik yang berbeda (Gatti *et al.*, 2018).

Agen kombinasi dalam kemoterapi kanker karena kemanjurannya meskipun memiliki efek samping yang penting yang meliputi myelotoxicity, sistitis hemoragik, mual, muntah, alopecia, nefrotoksitas, imunitoksitas, imunogenisitas, mutagenisitas, karsinogenisitas, dan teratogenisitas. *Curcuma longa* Linn. mampu mendetoksifikasi tubuh dari agen kemoterapi maupun oleh pestisida (Hosen *et al.*, 2016), karena sifat antioksidannya sehingga melindungi organ-organ penting seperti hati, ginjal, jantung, dan lain-lain (Kennedy *et al.*, 2014). Berdasarkan latar belakang diatas peneliti ingin mencoba melakukan penelitian terhadap aktivitas hematoprotektif Ekstrak Etanol Kunyit (EEK) pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Anthracyclin doxorubicin*.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah Ekstrak Etanol Kunyit (EEK) memiliki kandungan hematoprotektif berdasarkan pemeriksaan fitokimia.

2. Apakah Ekstrak Etanol Kunyit (EEK) dapat mempertahankan jumlah eritrosit, leukosit, tingkat Hb dan HT dalam darah tikus jantan yang diinduksi doxorubicin.
3. Berapakah dosis efektif Ekstrak Etanol Kunyit (EEK) yang mempunyai aktivitas hematoprotektor.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas maka tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui Ekstrak Etanol Kunyit (EEK) memiliki kandungan hematoprotektif berdasarkan pemeriksaan fitokimia.
2. Untuk mengetahui Ekstrak Etanol Kunyit (EEK) dapat mempertahankan jumlah eritrosit, leukosit, Hb dan Ht dalam darah tikus jantan yang diinduksi doxorubicin.
3. Untuk mengetahui apakah dosis tertinggi Ekstrak Etanol Kunyit (EEK) mempunyai aktivitas hematoprotektif yang paling baik dari semua dosis yang diberikan.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dalam penelitian ini adalah:

1. Menambah inventaris tanaman obat Ekstrak Etanol Kunyit (EEK) menjadi salah satu sediaan herbal berstandar dengan aktivitas hematoprotektor.
2. Memperoleh informasi tentang pengaruh Ekstrak Etanol Kunyit (EEK) terhadap tingkat Hb, Ht, jumlah eritrosit dan leukosit.
3. Mengetahui dosis efektif untuk dapat mempertahankan tingkat Hb, Ht, jumlah eritrosit dan leukosit.