

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Menurut WHO, setiap detik ada satu orang yang terinfeksi tuberkulosis di dunia (Quamila dan Yosia, 2017). TBC merupakan suatu penyakit infeksi menular menahun dan masih menjadi salah satu masalah paling serius bagi manusia di seluruh dunia, yang disebabkan oleh bakteri basil yang dikenal dengan *Mycobacterium tuberculosis* dan ditandai dengan demam dan batuk (Mohammad, 2013). Penyakit TBC yang merupakan masalah global, dan masih merupakan penyakit menular utama di Indonesia (Zazuli *et al*, 2015) serta membutuhkan solusi global ini memerlukan waktu yang lama untuk mengobatinya. Berbagai jenis obat TBC telah ditemukan, demikian juga dengan vaksinasi *Bacillus calmette Guerin* (BCG) telah dilaksanakan, akan tetapi penyakit ini masih belum bisa diberantas. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan, prevalensi kasus Tuberkulosis paru di Indonesia secara nasional pada tahun 2013 adalah sebesar 285 per 100.000 penduduk sedangkan angka kematian tuberkulosis paru telah turun menjadi 27 per 100.000 penduduk. Indonesia dengan penduduk yang besar, juga memiliki jumlah orang dengan TBC yang besar, termasuk lima besar di dunia. Setiap tahun sekitar 850 ribu orang dengan TBC di Indonesia, dan 13 orang meninggal akibat TBC setiap jamnya (Rekha *et al*, 2005). Indonesia adalah negara terbesar kedua dengan kasus TBC paru terbanyak di dunia setelah India. Total jumlah kasus TBC pertahun 2016 adalah 351.893 jiwa (Quamila dan Yosia, 2017). Laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2014, angka kejadian tuberkulosis paru pada tahun 2013 diperkirakan terdapat 450.000 orang, 170.000 orang diantaranya meninggal dunia (Andayani dan Astuti, 2017).

Penyakit TBC yang merupakan penyakit menular melalui udara ini bisa sembuh total. Bentuk paling umum ini disebut penyakit TB paru aktif, yang berarti "paru-paru. Seseorang dengan penyakit TB paru aktif sering menderita batuk yang disertai nyeri terus-menerus, keringat malam, penurunan berat badan, dan demam. Jika tidak diobati, penyakit ini bisa berakibat fatal. Berbagai racun lingkungan dan obat-obatan yang bermanfaat secara klinis, dapat menyebabkan keracunan organ yang parah melalui aktivasi metabolisme hingga radikal bebas yang sangat reaktif termasuk superoksida dan spesies oksigen reaktif. Akumulasi ginjal selektif dari nefrotoksin pada hewan dan manusia diperkirakan menghasilkan rantai reaksi biokimiawi yang berujung pada nefropati akut atau kronis dan apoptosis ginjal (Naggayi *et al*, 2015). Terapi lini pertama pada penyakit TBC adalah Rifampisin, dalam kombinasi dengan Isoniazid (INH), Etambutol (ETB), dan Pirazinamid (PZA). Efek samping obat TBC yang mungkin muncul jika harus minum obat dalam waktu lama antara lain; disseminated intravascular coagulation (DIC) (Guo dan He, 2017), nefrotoksitas seperti nekrosis tubular akut dan nefritis interstitial (IN) juga telah dilaporkan (Meulen *et al*, 2009).

Penyakit ginjal merupakan masalah kesehatan dunia dengan beban biaya kesehatan yang tinggi. Gejala penyakit ginjal sangat bervariasi, yang terlihat dan berhubungan langsung dengan saluran kemih adalah bengkak simetris di kedua kaki. Karena urin tidak dikeluarkan dengan baik artinya ada retensi cairan dalam kedua kaki sehingga mengalami pembengkakan. Kalau bengkaknya simetris maka itu gejala dari penumpukan cairan akibat tidak berfungsinya ginjal dengan baik. Sering kali ini tidak bisa terlihat oleh mata kecuali memeriksakan urin maka terlihat ada banyak sel darah merah tapi tak kasat mata. Selain itu, ketika mengetahui ada perubahan warna urin segera lakukan pemeriksaan laboratorium. Gejala lain yang terdeteksi pada pemeriksaan klinis seperti penurunan produksi urin, hipertensi, gangguan pertumbuhan,

pucat, kelainan tulang, sesak dan demam berulang, dan pemeriksaan laboratorium antara lain sel darah putih pada urin, proteinuria, penurunan kadar hemoglobin (Kemenkes, 2019). Cedera ginjal akut (AKI = Acute kidney injury) adalah komplikasi yang jarang dan parah yang dapat mengganggu pengobatan dan menyebabkan kerusakan ginjal permanen. Meskipun isoniazid (INH) dan etambutol (EMB) telah dikaitkan dengan AKI, rifampisin (RIF) adalah obat anti-TB yang paling umum yang bertanggung jawab untuk AKI yang diidentifikasi oleh sebagian besar penelitian. Pemulihan pada cedera ginjal akut pada dewasa muda adalah 83 – 96% dan pada lansia adalah lebih rentan terhadap cedera ginjal dan pemulihannya sangatlah buruk (Chang *et al*, 2014).

Banyak tumbuhan diakui mengandung molekul pelindung yang akan memberikan perlindungan maksimum ke hati, ginjal, serta organ-organ lain dan praktis sangat sedikit atau tidak ada efek samping, akan diberikan selama fungsinya dalam tubuh sebagai fungsi preventif terhadap berbagai gangguan kesehatan. Sejumlah tumbuhan secara tradisional digunakan di berbagai negara untuk mitigasi obat atau gangguan hepar dan renal yang diinduksi racun (Naggayi *et al*, 2015). Pohon pepaya adalah tanaman serba guna, selain rasanya nikmat, buah pepaya yang banyak mengandung zat gizi juga berkhasiat bagi tubuh serta menyehatkan tubuh. Selama beberapa dekade terakhir, banyak kemajuan telah dicapai sehubungan dengan aktivitas biologis dan aplikasi obat pepaya dan sekarang dianggap sebagai tanaman buah nutraceutical yang sangat berharga (Yogiraj *et al*, 2014). Limbah buah yang banyak pada pepaya seperti kulit dan biji dihasilkan setelah dikelolah dan dikonsumsi. Limbah ini, yang biasanya mencemari habitat kita, sebenarnya bisa dimanfaatkan. Buah-buahan, batang, daun, dan akar pohon pepaya dapat digunakan sebagai anthelmintik, gangguan saluran pencernaan, antiseptik, diuretik, gangguan menstruasi, pencakar, antiasma, antirematik, pelembab kulit, obat oles antinyeri, dan sebagai obat untuk penyakit pembesaran hati, limpa, masalah kulit, dan pertumbuhan kanker. Sejumlah penelitian berdasarkan *in vivo* dan *in vitro* telah mengkonfirmasi kandungan berbagai unsur penting seperti vitamin A, E, C, dan kaya akan mineral seperti magnesium, potassium, asam pantotenat dan folat serta kaya akan serat, peran mereka dalam pencegahan penyakit melalui modulasi berbagai proses seperti anti-inflamasi, anti-diabetes, aktivitas imunomodulator dan aktivitas antioksidan pepaya menunjukkan peran dalam netralisasi generasi radikal bebas dan akhirnya mencegah pathogenesis suatu penyakit (Rahmani dan Aldebasi, 2015).

Biji pepaya kaya akan kandungan golongan polifenol, flavonoid, triterpenoid, tannin, saponin, alkaloid (Purwaningdyah *et al*, 2015), glikosida, gula pereduksi, steroid, protein, lemak (Naggayi *et al*, 2015), anthraquinones dan anthosianosides (Adeneye dan Olagunju, 2009). Fraksi etil asetat dari ekstrak biji pepaya memiliki aktivitas antioksidan terkuat, dan fraksi n-butanol memiliki aktivitas antioksidan terkuat kedua. Aktivitas DPPH dan aktivitas radikal bebas hidroksil dari fraksi etil asetat lebih kuat daripada asam askorbat dan natrium benzoat, masing-masing, yang menunjukkan bahwa komponen antioksidan dalam biji pepaya terutama terkonsentrasi dalam fraksi etil asetat dan fraksi n-butanol. Jumlah total fenolat dan flavonoid total dalam fraksi etil asetat adalah yang tertinggi di antara semua fraksi, dan dalam fraksi n-butanol menempati posisi kedua. Hasil Zhou *et al*, (2011) menunjukkan bahwa asam p-hidroksibenzoat dan asam vanili adalah konstituen utama dari fraksi etil asetat, menyumbang 75% dari total, sehingga dua senyawa berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dari fraksi etil asetat dari biji pepaya. Oleh karena itu, biji pepaya dan senyawa ini dapat digunakan sebagai antioksidan alami (Zhou *et al*, 2011) dan neproprotektif (Naggayi *et al*, 2015).

Berdasarkan latar belakang obat TBC Rifampisin yang bersifat nephrotoksik dan biji buah papaya yang mengandung bahan antioksidan yang tinggi, maka ada keinginan yang semakin besar untuk melakukan penelitian *in vivo* efek nephroprotektif ekstrak etanol biji papaya (EEBP) terhadap tikus yang diinduksi nephrotoksik dengan obat TBC Rifampisin dan INH. Dalam penelitian ini saya akan melakukan evaluasi uji perbandingan EEBP dengan vitamin C injeksi, dengan melakukan pemeriksaan laboratorium terhadap kadar ureum, kreatinin, asam urat dan kreatinin clearance, serta melakukan uji histologi jaringan ginjal pada semua kelompok eksperimen untuk melihat perubahan pada ginjal akibat obat TBC.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol biji papaya (EEBP) memiliki efektifitas menurunkan kadar ureum, kreatinin, asam urat dan kreatinin clearance yang tinggi akibat nephrotoksik obat TBC Rifampisin dan INH.
2. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol biji papaya (EEBP) yang mampu menurunkan kadar ureum, kreatinin, asam urat dan kreatinin clearance yang tinggi akibat nephrotoksik obat TBC Rifampisin dan INH.
3. Apakah ekstrak etanol biji papaya (EEBP) dapat menunjukkan gambaran histologi ginjal yang lebih bagus dibandingkan kelompok kontrol positif pada tikus yang diinduksi rifampisin dan INH dosis tinggi.
4. Antara Rifampicin dan INH, mana yang lebih toksik dan menyebabkan tingginya kadar ureum, kreatinin, asam urat dan kreatinin clearance.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui ekstrak etanol biji papaya (EEBP) memiliki efektifitas menurunkan kadar ureum, kreatinin, asam urat dan kreatinin clearance pada tikus yang diinduksi obat TBC Rifampisin dan INH.
2. Mengetahui jumlah dosis efektif ekstrak etanol biji papaya (EEBP) yang mampu menurunkan kadar ureum, kreatinin, asam urat dan kreatinin clearance pada tikus yang diinduksi obat TBC Rifampisin dan INH.
3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji papaya (EEBP) terhadap gambaran histologi ginjal tikus yang diinduksi obat TBC Rifampisin dan INH.
4. Mengetahui kandungan gizi pada ekstrak etanol biji papaya (EEBP) melalui pemeriksaan Fitokimia.
5. Mengetahui antara Rifampicin dan INH, mana yang lebih toksik dan menyebabkan tingginya serum faal ginjal dan gambaran histopatologis.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dalam penelitian ini adalah:

1. Pengembangan ekstrak etanol biji papaya (EEBP) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efektifitas menurunkan kadar faal ginjal (ureum, kreatinin, asam urat, kreatinin krelens).
2. Menambah inventaris tanaman obat yang berkhasiat sebagai nephroprotektif.
3. Pengembangan ekstrak etanol biji papaya (EEBP) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efektifitas menurunkan kadar faal ginjal (ureum, kreatinin, asam urat dan kreatinin clearance).