

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu *Noncommunicable diseases* penyebab kematian utama di seluruh dunia dan merupakan satu-satunya penghalang terpenting untuk meningkatkan harapan hidup di setiap Negara di dunia pada abad ke-21. Pada tahun 2012, kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang. Berdasarkan Data *GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC)* diketahui bahwa pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia (Primadi, 2015). Menurut perkiraan WHO (*World health organization*) pada tahun 2015, kanker adalah penyebab kematian pertama sebelum usia 70 tahun di 91 dari 172 negara. *Global map* menampilkan peringkat nasional kanker sebagai penyebab kematian pada usia di bawah 70 tahun pada 2015. Insiden dan mortalitas kanker berkembang pesat di seluruh dunia, ini ada hubungannya dengan faktor usia tua dan pertumbuhan populasi, serta perubahan dalam prevalensi dan distribusi faktor resiko utama. 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. Beberapa di antaranya terkait dengan perkembangan sosio ekonomi. Data tersebut juga menyatakan 1 dari 8 laki-laki dan 1 dari 11 perempuan meninggal karena kanker (Bray *et al*, 2018).

Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia 136.2/100.000 penduduk dan berada pada urutan 8 di Asia tenggara, sedangkan di Asia urutan ke 23 (Kemenkes, 2019). Penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya antara lain disebabkan oleh kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara (Primadi, 2015; Kemenkes, 2019).

Terapi dengan kemo dan radiasi adalah perawatan yang banyak digunakan untuk penyakit kanker. Meskipun efek antitumoral mereka mengendalikan tumor primer dan metastasis, kedua modalitas terapeutik dapat menghasilkan toksisitas pada jaringan normal dan seringkali, efek samping yang terkait lebih besar dari pada manfaat klinis dan memperburuk kualitas hidup pasien (Lieet *al*, 2015).

Doxorubisin-antrasiklin adalah agen anti-neoplastik yang sangat efektif, yang berinterkalasi dalam DNA dan menghambat topoisomerase II. Doxorubiin adalah salah satu perawatan sistemik yang paling umum untuk meningkatkan beberapa kanker pada orang dewasa dan juga anak-anak, termasuk hematologis dan tumor padat. Sayangnya, kemanjuran klinis Dox terhambat oleh toksisitas terkait dosis, seperti penekanan hematopoietik dan neprototoksitas, meskipun efek samping yang paling serius adalah kardiomiopati yang mengancam jiwa. Beberapa mekanisme sitotoksik terlibat dalam pathogenesis kardiotoksitas yang diinduksi Dox, namun sejumlah besar bukti menunjukkan bahwa stress oksidatif yang diinduksi Dox tetap menjadi landasan, sebagai bukti oleh spesies oksigen reaktif

menginduksi kerusakan oksidatif seperti peroksidasi lipid. Selain itu, organotoksitas merupakan sisi umum dan efek yang parah akibat stress oksidatif, serta Dox menghasilkan kelaianan seluler drastis di organ-organ tubuh, termasuk nekrosis fokal, fibrosis, atrofi, edema dan penurunan berat organ-organ tubuh, mengurangi jumlah sel pada organ-organ yang cedera akibat terapi kemo, kerusakan pembuluh darah yang disertai peningkatan yang signifikan dalam peroksidasi lipid, serta gangguan fungsi organ-organ dalam tubuh. Dox juga secara signifikan meningkatkan apoptosis, yang dievaluasi oleh uji Tunel dan caspase 3 teraktivasi, dan juga fosforilasi H2AX dalam organ tubuh. Saat ini belum ada agen terapeutik spesifik dan efektif untuk menghindari organotoksitas terkait Dox. Dengan demikian, studi senyawa yang dapat meningkatkan indeks terapi kemoterapi dan radioterapi yang tidak memberikan efek samping pada jaringan sehat serta tanpa mempengaruhi efek anti-neoplastiknya sangat dibutuhkan (King dan Perry, 2001; Lamas *et al*, 2015).

Ginjal merupakan salah satu organ penting dalam tubuh, yang fungsinya antara lain mengatur tekanan darah, mencegah tubuh kekurangan darah dengan memproduksi sel darah merah, menghasilkan vitamin D3 untuk kebutuhan tulang, mengatur tekanan osmotik dalam tubuh dengan mengatur cairan dan keseimbangan elektrolit, homeostasis (mengatur keseimbangan asam basa), fungsi ekskresi (yaitu membuang limbah metabolisme tubuh dalam bentuk urea, kreatinin, asam urat; membuang racun dari obat dan narkoba), fungsi reabsorpsi selektif (glukosa, asam amino, air dan elektrolit dan lain-lain secara selektif diserap kembali dalam tubulus ginjal) (Karki, 2017). Jika kerusakan ginjal parah dan fungsi ginjal sangat rendah, dialisis atau transplantasi ginjal diperlukan untuk bertahan hidup. Gagal ginjal yang diobati dengan dialisis atau transplantasi ginjal disebut penyakit ginjal stadium akhir (ESKD=*End stage kidney disease*). Pengobatan dapat memperlambat penurunan fungsi ginjal dan menunda gagal ginjal. Namun, tidak semua orang dengan CKD (*Chronic kidney disease*) mengembangkan ESKD, dan dalam beberapa kasus, ESKD berkembang bahkan dengan pengobatan (CDC, 2019).

Beberapa mekanisme sitotoksik terlibat dalam pathogenesis nefrotoksitas yang diinduksi Dox dengan penurunan laju filtrasi glomerulus yang terjadi pada 15-30% pasien. Berbagai mekanisme berkontribusi terhadap disfungsi ginjal setelah paparan Dox termasuk toksisitas sel epitel tubular, vasokonstriksi dalam mikrovaskulatur ginjal, dan meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi (Mousavi dan Zeraati, 2014). Namun sejumlah besar bukti menunjukkan bahwa stress oksidatif yang diinduksi Dox tetap menjadi landasan, sebagai bukti oleh spesies oksigen reaktif (ROS) menginduksi kerusakan oksidatif seperti peroksidasi lipid dan protein, dan aktivitas berlebih renin yang menghasilkan angiotensin II. Angiotensin II, efektor utama sistem renin-angiotensin (RAS), telah dilaporkan memiliki peran penting dalam pathogenesis beberapa cedera kardiovaskular dan ginjal (Rashikh *et al*, 2012). Selain itu, nefrotoksitas merupakan sisi umum dan efek yang parah akibat stress oksidatif serta Dox menghasilkan kelainan seluler drastis di ginjal, termasuk nekrosis fokal dan fibrosis pada sel-sel organ ginjal. Fibrosis ginjal terjadi karena inflamasi pada epitel tubulus dan glomerulus. Hal ini ditunjukkan dengan banyaknya sel junction yang melebar (Yustika *et al*, 2013). Sindrom nefrotik imbas

Dox ditandai oleh proteinuria dan hipoalbuminemia. Saat ini belum ada agen terapeutik spesifik dan efektif untuk menghindari organotoksitas terkait Doksorubisin. Dengan demikian, studi senyawa yang dapat meningkatkan indeks terapi kemoterapi dan radioterapi yang tidak memberikan efek samping pada jaringan sehat serta tanpa mempengaruhi efek anti-neoplastiknya sangat dibutuhkan (King dan Perry, 2001; Lamas *et al*, 2015).

Menemukan cara untuk memprediksi dan mencegah penyakit ginjal akibat obat kanker menjadi yang terpenting dalam bidang kedokteran selama beberapa decade sebelumnya. Metode penilaian resiko telah diterapkan secara luas. Dalam praktek klinis, model resiko mengidentifikasi pasien yang beresiko mengalami kejadian penyakit gagal ginjal akibat penggunaan bahan makanan alami sebagai pencegahan primer pada penyakit ginjal perlu diprioritaskan (Lie *et al*, 2019).

Obat alami sangat membantu dalam mempertahankan homeostasis. Ketika sel berada di bawah tekanan, mereka menghasilkan radikal bebas seperti spesies oksigen reaktif (ROS=*Reactive oxygen species*) dan spesies nitrogen reaktif (RNS=*Reactive nitrogen species*) yang merusak sel dalam banyak cara seperti peroksidasi lipid (LPO=*Lipid peroxidation*), denaturasi protein, dan kerusakan DNA. *Nitric oxide* (NO) adalah mediator penting dari banyak fungsi fisiologis dan perannya dalam proses inflamasi semakin dikenal (Middha *et al*, 2015). Antioksidan alami memiliki peran penting dalam melindungi sel terhadap kerusakan oleh ROS / RNS, yang dapat menyebabkan beberapa kesengsaraan seperti peradangan dan diabetes, dan merupakan senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas di dalam tubuh manusia. Enzim-enzim seperti superoksida dismutase (SOD), glutathione dan katalase merupakan antioksidan alami yang terdapat pada tubuh manusia. Pertumbuhan radikal bebas atau spesies reaktif yang melebihi kapasitas antioksidan di dalam tubuh akan meningkatkan resiko timbulnya berbagai penyakit regeneratif seperti kanker, jantung, katarak, penuaan dini dan lain-lain. Oleh karena itu, selain mengandalkan antioksidan dari dalam tubuh, manusia juga membutuhkan antioksidan dari luar tubuh untuk mencapai keseimbangan. Sumber-sumber antioksidan dapat berasal dari bahan yang diperoleh dari laut dan tanaman yang tumbuh di darat

Vitamin E merupakan antioksidan yang dapat mengurangi efek kerusakan jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas sehingga vitamin E bermanfaat pada pengobatan penyakit saraf, kardiovaskular, dan penyakit ganas seperti tumor dan kanker (Abdulkareem *et al*, 2015). Efek nefroprotektif Vitamin E adalah dengan melindungi sel dari radikal bebas atau stress oksidatif (Ban *et al*, 2015). Tokotrienol adalah komponen Vitamin E alami selain tokoferol bersifat antioksidan larut lemak yang melindungi membran sel dari kerusakan oksidatif. Tokotrienol dan tokoferol merupakan bahan kombinasi untuk meredam efek radikal bebas, menghambat pertumbuhan kanker, kardioprotektif, dan penuaan dini (Reyes, 2006).

Tanaman obat adalah anugerah alam yang berharga yang memainkan peran penting dalam sistem perawatan kesehatan negara berkembang dan sumber obat yang manjur untuk menyembuhkan berbagai penyakit di dunia. Ini memainkan peran penting untuk menjaga kesehatan kita (Dewoto, 2007). Tanaman obat dipercaya jauh lebih aman. Saat ini, penggunaan produk herbal telah menjadi pilihan

utama bagi manusia di seluruh dunia karena menyembuhkan pengobatan tanpa efek samping. Organisasi Kesehatan dunia (WHO) juga merekomendasikan dan menyarankan penggunaan obat-obatan tradisional untuk mengobati berbagai penyakit, akan tetapi aspek keamanan penggunaan obat tradisional haruslah diutamakan dalam pemilihan obat-obatan tradisional (Kemenkes, 2000).

Salah satu tanaman baru yang banyak digunakan masyarakat untuk menangani berbagai macam penyakit dan pencegahannya adalah tumbuhan daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) yang merupakan salah satu spesies dari family Myrtaceae. Selain sebagai bahan bumbu masakan daun salam juga dikenal sebagai obat tradisional. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa kandungan metabolit sekunder yang bersifat antioksidan di dalamnya seperti fenolat, alkaloid, saponin, steroid, terpenoid tannin pada daun salam mampu mendetoksifikasi tubuh, sehingga sangat berpotensi mengobati penyakit asam urat, menurunkan kadar kolesterol, menurunkan tekanan darah tinggi (Verawati *et al*, 2017), acetylcholinesterase inhibitory, pencegahan plak pada gigi (Ismail dan Ahmad, 2019), pengobatan haemorrhoid, diare, gangguan lambung (Silalahi, 2017). Antioksidan diperlukan untuk melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif, mencegah berbagai penyakit degenerative seperti kanker, penyakit kardiovaskular, katarak, diabetes, Alzheimer dan Parkinson (Blanco, 2013; Verawati *et al*, 2017), kandungan Flavonoid, Alkaloid dan tannin pada ekstrak daun salam bermanfaat sebagai penghambat pertumbuhan bakteri (Tammi *et al*, 2018).

Berdasarkan latar belakang tingginya pemakaian obat kemoterapi seperti antrasiklin pada penderita penyakit keganasan, namun menyebabkan nefrotoksisitas. Dan kandungan antioksidan pada daun salam yang sangat bermanfaat bagi kesehatan manusia, saya akan mencoba membuktikan efek nefroprotektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) dengan mengukur kadar serum ureum, creatinine dan asam urat sebagai biomarker fungsi ginjal, serta menganalisa perubahan histologis ginjal pada tikus yang diinduksi doksorubisin.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah ekstrak etanol daun salam (EEDS) memenuhi persyaratan karakterisasi sebagai ekstrak.
2. Apakah ekstrak etanol daun salam (EEDS) mengandung senyawa alkaloida, flavonoida, tannin, glikosida, saponin, dan triterpenoida/steroid.
3. Apakah ekstrak etanol daun salam (EEDS) dapat menurunkan kadar ureum, kreatinin dan asam urat pada tikus yang diinduksi doksorubisin.
4. Apakah ekstrak etanol daun salam (EEDS) dapat menunjukkan perbaikan pada gambaran histologi ginjal tikus setelah diinduksi doksorubisin.

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan diatas maka tujuan dalam penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui karakteristik ekstrak etanol daun salam (EEDS) telah memenuhi persyaratan.

2. Untuk mengetahui ekstrak etanol daun salam (EEDS) mengandung alkaloida, flavonoida, tannin, glikosida, saponin, dan triterpenoida/steroid.
3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap kadar ureum, kreatinin, asam urat pada tikus diinduksi doksorubisin.
4. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi doksorubisin

1.4. Manfaat Penelitian

1. Untuk memperoleh informasi tentang pengaruh ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap kadar serum ureum, kreatinin dan asam urat pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi doksorubisin.
2. Untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) untuk dapat mengurangi kadar serum ureum, kreatinin dan asam urat tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi doksorubisin.
3. Menemukan metode dan menambah inventaris tanaman yang mampu sebagai sitoprotektif jaringan terhadap toksisitas sitostatik obat-obat kanker.
4. Pengembangan Ekstrak etanol daun salam (EEDS) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efek nefroprotektif.