

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Status beban global penyakit kanker di seluruh dunia berdasarkan laporan estimasi dari GLOBOCAN, 2018 tentang insiden dan kematian akibat kanker yang diproduksi oleh Badan Internasional untuk Penelitian Kanker, dengan fokus pada variabilitas geografis di 20 wilayah dunia. Akan ada sekitar 18,1 juta kasus kanker baru (17,0 juta tidak termasuk kanker kulit nonmelanoma) dan 9,6 juta kematian akibat kanker (9,5 juta tidak termasuk kanker kulit nonmelanoma) pada tahun 2018. Pada kedua jenis kelamin, kanker paru-paru adalah kanker yang paling umum didiagnosis (11,6%) dari total kasus) dan penyebab utama kematian akibat kanker (18,4% dari total kematian akibat kanker), diikuti oleh kanker payudara wanita (11,6%), kanker prostat (7,1%), dan kanker kolorektal (6,1%) untuk kejadian dan kanker kolorektal (9,2%), kanker lambung (8,2%), dan kanker hati (8,2%) untuk kematian. Kanker paru-paru adalah kanker yang paling sering dan penyebab utama kematian akibat kanker di antara laki-laki, diikuti oleh kanker prostat dan kolorektal (untuk kejadian) dan kanker hati dan perut (untuk kematian). Di antara perempuan, kanker payudara adalah kanker yang paling umum didiagnosis dan penyebab utama kematian akibat kanker, diikuti oleh kanker kolorektal dan paru-paru (untuk kejadian), dan sebaliknya (untuk kematian); kanker serviks menempati urutan keempat untuk insiden dan kematian. Kanker yang paling sering didiagnosis dan penyebab utama kematian akibat kanker, bagaimanapun, secara substansial bervariasi di setiap negara dan di dalam setiap negara tergantung pada tingkat perkembangan ekonomi, faktor sosial dan gaya hidup yang terkait. Patut dicatat bahwa data registrasi kanker berkualitas tinggi, dasar untuk perencanaan dan implementasi program pengendalian kanker berbasis bukti, tidak tersedia di sebagian besar negara berpenghasilan rendah dan menengah. Inisiatif Global untuk Pengembangan Pendaftaran Kanker adalah kemitraan internasional yang mendukung estimasi yang lebih baik, serta pengumpulan dan penggunaan data lokal, untuk memprioritaskan dan mengevaluasi upaya pengendalian kanker nasional (Bray *et al*, 2018).

Transisi kanker paling mencolok di negara-negara berkembang, di mana semakin besarnya penyakit ini disejajarkan dengan perubahan profil jenis kanker umum. Pengamatan berulang adalah perpindahan berkelanjutan dari kanker yang berhubungan dengan infeksi dan kemiskinan dengan kanker yang sudah sangat sering terjadi di negara-negara paling maju (misalnya, di Eropa, Amerika Utara, dan negara-negara berpenghasilan tinggi di Asia dan Oseania). Kanker ini sering dianggap berasal dari apa yang disebut westernisasi gaya hidup, namun 3-5 profil kanker yang berbeda di masing-masing negara dan antar daerah menandakan bahwa keragaman geografis yang ditandai masih ada, dengan tetap adanya faktor risiko lokal dalam populasi pada fase yang sangat berbeda dari populasi. transisi sosial dan ekonomi. Ini diilustrasikan oleh perbedaan mencolok dalam tingkat kanker terkait infeksi, termasuk leher rahim, lambung, dan hati, yang diamati di negara-negara di ujung yang berlawanan dari spektrum perkembangan manusia. 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).

Hati adalah organ padat terbesar, kelenjar terbesar dan salah satu organ paling vital yang berfungsi sebagai pusat metabolisme nutrisi dan ekskresi metabolit limbah. Fungsi utamanya adalah untuk mengontrol aliran dan keamanan zat yang diserap dari sistem pencernaan sebelum distribusi zat-zat ini ke sistem sirkulasi sistemik. Kehilangan total fungsi hati dapat menyebabkan kematian dalam beberapa menit, menunjukkan betapa pentingnya hati, mengingat hal ini, penelitian ini dilakukan untuk meninjau fisiologi hati dengan tujuan untuk menjaga fungsi hati pada optimalnya. dan menjaga kesehatan yang baik untuk menghindari kerusakan hati seperti hati berlemak, fibrosis hati, sirosis hepatitis serta efek-efek lain yang timbul akibat obat anti kanker (Ozougwu, 2017).

Hati melangsungkan sebagian besar reaksi metabolik dan menjalankan detoksifikasi dengan membuang banyak zat eksogen dan endogen terhadap tubuh yang akan membahayakan jika berakumulasi. Reaksi detoksifikasi dibagi menjadi fase I (oksidasi, hidroksilasi, dan reaksi lain yang diperantarai oleh sitokrom P450 dan fase II (esterifikasi). Fungsi hati sebagai pusat metabolisme obat menyebabkan hati paling berisiko mengalami toksisitas. Berdasarkan laporan FDA (*Food and drug administration*) di Amerika Serikat, terdapat lebih dari 900 jenis obat, toksin dan sediaan herbal yang berpotensi mencederai hati dan 20-40% kasus gagal hati disebabkan oleh obat. Penyakit hati yang diinduksi obat

dapat bersifat intrinsik dan idiosinkratik. Reaksi intrinsik terjadi jika obat atau metabolitnya yang merusak hati dapat diprediksi, dapat direproduksi dan bergantung pada dosis, sedangkan reaksi idiosinkratik tidak dapat diprediksi dan tidak dapat direproduksi, serta memiliki angka kejadian yang rendah terhadap individu yang menggunakan obat. Reaksi idiosinkratik dapat berasal dari idiosinkresi metabolik atau reaksi imunoalergi (Lewis, 2008; Barret *et al*, 2010 dalam Nirmala *et al*, 2012).

Radiasi dan kemoterapi 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 (Lamas *et al*, 2015).

Anthracycline Doxorubicin adalah agen anti-neoplastik yang sangat efektif, yang berinterkalasi dalam DNA dan menghambat topoisomerase II. *Doxorubicin* 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 *Anthracycline* terhambat oleh toksisitas terkait dosis, seperti penekanan hematopoietik dan organotoksitas; meskipun efek samping yang paling serius adalah kardiomiopati yang mengancam jiwa, namun organ-organ lainnya juga turut dilibatkan, seperti hati, ginjal dan pancreas (King dan Perry, 2001; Lamas *et al*, 2015).

Dari zaman dahulu, tanaman telah memainkan peran kunci untuk kemajuan umat manusia sebagai sumber obat alami yang luar biasa. Kompleksitas dalam merumuskan obat-obatan berbasis bahan kimia serta efek sampingnya yang berkaitan dengan kesehatan dan biaya yang sangat tinggi telah mengarahkan para peneliti di seluruh dunia untuk fokus pada penelitian tanaman obat. Oleh karena itu, obat tradisional merupakan bidang yang masih banyak diminati untuk diteliti (Hasan, 2016). Hal ini didasari beberapa hal seperti diperlukannya senyawa-senyawa untuk mengatasi berbagai penyakit seperti AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome*), kanker termasuk sebagai hepatoprotektif (Armansyah *et al*, 2010). Beberapa tanaman obat yang telah diteliti dan diakui bersifat sebagai hepatoprotektif adalah kunyit, sambiloto, temulawak, temu putih, mengkudu, kelopak rosella, kunyit kuning dan banyak lagi dedaunan yang manfaatnya untuk penyembuhan dan penegahan suatu penyakit. Semua tanaman tersebut diketahui mengandung antioksidan yang tinggi, karena antioksidan diperlukan untuk menangkalkan radikal bebas yang menjadi salah satu penyebab kerusakan hepar (Trisanti *et al*, 2013 dalam Hasan, 2016).

Secara umum efek biologis yang ditimbulkan oleh penggunaan *Anthracycline doxorubicin* yaitu terjadinya apoptosis, nekrosis, dan autofagi (Tacar *et al*, 2013). Mekanisme kerja dari *Doxorubicin* dapat dijelaskan oleh penggunaan *doksorubicin* secara intravena terdistribusi di tubuh dalam waktu 3-5 menit, dan dapat beredar hingga 24-36 jam dalam aliran darah. *Doksorubicin* dan metabolit utama *doksorubicinol* akan diikat oleh protein plasma, kemudian memasuki sel melalui difusi pasif dengan afinitasnya yang tinggi untuk berikatan dengan proteasome sitoplasma. *Doxorubicin* memiliki afinitas yang tinggi pada nuklear DNA (*Deoxyribonucleic acid*) sewaktu melekat pada proteasome (Buchholz *et al*, 2002). Hal tersebut memungkinkan *Doxorubicin* untuk memisahkan diri dari proteasome dan berikatan pada DNA. *Doxorubicin* kemudian melakukan interkalasi/menyisip dan stabil pada replikasi DNA. Kemampuan *Doxorubicin* untuk menyisip tidak hanya pada nuklear DNA tetapi juga pada mitokondria DNA, *Doxorubicin* yang berinteraksi dengan DNA menyebabkan penghambatan biosintesis makromolekul (Minotti *et al*, 2004).

Menemukan dan mengembangkan cara untuk memprediksi dan sitoproteksi untuk mencegah hepatotoksitas dan 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 cedera hati dan keganasan, terapi gaya hidup sehat menyajikan penurunan dalam angka kesakitan dan kematian dari penyakit hati, dengan demikian angka kejadian penyakit kanker turut menurun. Penggunaan bahan makanan alami sebagai pencegahan primer pada penyakit hati seperti sirosis hati dan penyakit kanker perlu diprioritaskan (Hadi *et al*, 2019).

Vitamin E telah diakui sebagai anti aterogenik, anti inflamasi dan anti radikal bebas yang dapat mengurangi efek kerusakan jaringan yang disebabkan oleh stress oksidatif akibat radikal bebas, sehingga vitamin E bermanfaat pada pengobatan penyakit sirosis hati, penyakit saraf, kardiovaskular, dan penyakit ganas seperti tumor dan kanker. Efek hepatoprotektif Vitamin E adalah dengan melindungi sel dari radikal bebas atau stress oksidatif. 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 (Hadi *et al*, 2018).

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. Tanaman obat dipercaya jauh lebih aman, biaya jauh lebih murah, bahan baku yang mudah diperoleh. 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 (WHO, 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), Flavonoid memberikan efek antioksidan yang sangat memberikan manfaat untuk mencegah kanker dan memberikan beberapa perlindungan untuk diabetes dan *atherosclerosis*. (Sani *et al*, 2014). Flavonoid alami banyak memainkan peran penting dalam pencegahan diabetes (Jack, 2012). Sejumlah studi telah dilakukan untuk menunjukan efek hipoglikemik dari flavonoid dengan menggunakan model eksperimen yang berbeda, hasilnya tanaman yang mengandung flavonoid telah terbukti memberikan efek menguntungkan dalam melawan penyakit diabetes melitus, baik melalui kemampuan mengurangi penyerapan glukosa maupun dengan cara meningkatkan toleransi glukosa (Brachmachari, 2011). Daun salam sangat efektif sebagai bahan 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 dalam 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 penyakit kanker yang insidennya meningkat terus setiap tahunnya, obat-obat kemoterapi selalu menyebabkan toksisitas sitostatik seperti hepatotoksitas, kandungan anti oksidan yang tinggi pada tumbuhan daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) menurut beberapa penelitian mampu bertindak sebagai sitoprotektan, maka peneliti ingin membuktikan kemampuan hepatoprotektif pada ekstrak etanol daun salam (EEDS) (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) dengan mengamati perubahan pada enzim hati dan histologi jaringan hati pada tikus jantan dewasa yang diinduksi hepatotoksitas dengan *Anthracycline Doxorubicin*.

1.2. Rumusan Masalah

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

1. Apakah karakteristik ekstrak etanol daun salam (EEDS) memiliki kadar air, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam memenuhi persyaratan.
2. Apakah skrining fitokimia ekstrak etanol daun salam (EEDS) mengandung alkaloida, flavonoida, tanin, glikosida, saponin, dan triterpenoida/steroid.
3. Apakah ekstrak etanol daun salam (EEDS) memiliki aktivitas hepatoprotektif pada penelitian secara invivo.
4. Apakah ekstrak etanol daun salam (EEDS) dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus hepatotoksik akibat induksi *doxorubicin*.
5. Apakah ekstrak etanol daun salam (EEDS) dapat menunjukkan gambaran histologi hati yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol positif (Vitamin E) pada tikus yang diinduksi doxorubicin.
6. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) yang mempunyai aktivitas hepatoprotektif
7. Apakah ekstrak etanol daun salam (EEDS) lebih efektif melindungi hati dibandingkan dengan kontrol positif (Vitamin E).

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan masalah diatas maka tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui karakteristik ekstrak etanol daun salam (EEDS) memiliki kadar air, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam memenuhi persyaratan.
2. Untuk mengetahui skrining fitokimia ekstrak etanol daun salam (EEDS) mengandung alkaloida, flavonoida, tannin, glikosida, saponin, dan triterpenoida/steroid.
3. Untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) secara invivo.
4. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus hepatotoksik yang diinduksi doxorubisin.
5. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap gambaran histopatologi hati tikus yang diinduksi doxorubisin.
6. Untuk mengetahui jumlah dosis ekstrak etanol daun salam (EEDS) yang paling efektif untuk fungsi hepatoprotektif.

7. Untuk mengetahui perbandingan efektifitas hepatoprotektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) dengan kontrol positif (Vitamin E).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dalam penelitian ini adalah:

- a. Pengembangan ekstrak etanol daun salam (EEDS) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efek hepatoprotektif.
- b. Menambah inventaris tanaman obat yang berkhasiat sebagai hepatoprotektif.
- c. Menemukan metode dan menambah inventaris tanaman yang mampu sebagai sitoprotektif jaringan terhadap toksisitas sitostatik obat-obat kanker.