

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada tahun 2008, WHO melaporkan angka kematian yang disebabkan Penyakit Tidak Menular (selanjutnya disingkat PTM) diperkirakan terus meningkat di seluruh dunia, terutama pada kelompok negara berkembang. Penyakit tidak menular, meliputi kanker, penyakit jantung, DM, dan PPOK, serta penyakit kronik lainnya akan mengalami peningkatan signifikan pada tahun 2030. Hal ini disebabkan perubahan gaya hidup, pertumbuhan populasi dan meningkatnya usia harapan hidup (Pusdatin Kemenkes RI, 2012). Pada periode 2009-2010, di Indonesia, dapat dilihat angka kematian pasien rawat inap tertinggi disebabkan penyakit jantung dan diikuti penyakit kanker (Pusdatin Kemenkes RI, 2012).

The Global Cancer Observatory (IACR Globocan W.H.O., 2018), melaporkan kanker paru (11,6%), kanker payudara (11,6%) dan kanker kolorektal (10,6%), merupakan kasus baru kanker dengan jumlah tertinggi dijumpai di dunia pada tahun 2018. Dan kanker penyebab kematian tertinggi di dunia adalah kanker paru (18,2%), kanker kolorektal (9,2%) dan kanker lambung (8,2%) serta kanker hati (8,2%). Di Indonesia sendiri, kasus kanker penderita baru yang tertinggi adalah kanker payudara (16,7%), kanker serviks uteri (9,3%) dan kanker paru (8,6%). Dan kanker penyebab kematian tertinggi adalah kanker paru (12,6%), kanker payudara (11%), dan kanker serviks uteri (8,8%) (*IARC Global Cancer Observatory W.H.O., 2018*).

Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum[II]) adalah suatu agen anti-neoplastik berpotensi kuat, senyawa organik turunan platinum, yang banyak digunakan pada kanker paru, kanker ovarium, kanker testis, kanker ginjal dan kanker kepala leher. Meskipun sebagai antineoplastik yang kuat dan digunakan secara luas, tetapi cisplatin juga memiliki efek samping penting, yaitu hepatotoksitas, nefrotoksitas, neurotoksisitas dan ototoksitas. Hepatotoksitas yang timbul disebabkan akumulasi dari metabolitnya di dalam tubuh, terutama pada penggunaan cisplatin dosis tinggi dan penggunaan berulang dengan dosis yang lebih rendah. Berbagai penelitian melaporkan mekanisme terjadinya hepatotoksitas yang diinduksi cisplatin bersifat multifactorial. Stres oksidatif menghasilkan spesies radikal bebas (*Radical Oxygen Species*, selanjutnya

disingkat *ROS*) diduga kuat memiliki peran penting terjadi hepatotoksisitas. Ditambah terjadinya apoptosis seluler pada sel hepatosit juga berperan serta menginduksi toksisitas pada hepar (Cagin, et al., 2015; Aldossary, 2019).

Penelitian Kart (2010), melaporkan stress oksidatif melalui produksi *ROS*, menurunkan sistem pertahanan antioksidan tubuh, mencakup antioksidan enzimatis dan non-enzimatis, penurunan kadar glutathione, berperan menimbulkan hepatotoksisitas diinduksi cisplatin (Kart, et al., 2010 seperti disitasi Attyah & Ismail, 2012; Abouzeinab, 2013). Blore, et al. (2011, seperti disitasi Tohamy, et al., 2016) juga menemukan peningkatan kadar peroksidasi lipid jaringan hepar tikus pada hepatotoksisitas yang diinduksi cisplatin. Dan dijumpai penurunan kadar glutathione dan glutathione reduktase menurun signifikan setelah pemberian cisplatin. Gambaran kerusakan jaringan hepar akibat cisplatin dijumpai area nekrotik tersebar di sel hepatosit, infiltrasi sel radang, vakuolasi sitoplasma dan degenerasi hepatosit (Tohamy, et al., 2016). Miyamoto, et al. (2007, seperti disitasi Akdemir, et al., 2017) juga melaporkan hasil pemeriksaan histopatologi hepar yang diinduksi cisplatin ditemukan kerusakan jaringan hepar berat berupa degenerasi sel hepatosit dan kerusakan sedang ditandai dilatasi sinusoid (Akdemir, et al., 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Pezeshki et al. (2017), mengungkapkan hepatotoksisitas dan nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin bergantung terhadap lama dan waktu pemberian. Dijumpai penurunan kadar SGPT dan alkaline fosfatase serta peningkatan kadar SGOT yang signifikan, setelah 100 jam pemberian cisplatin melalui injeksi peritoneal (Pezeshki, et al., 2017).

Beberapa penelitian selanjutnya juga banyak melakukan kajian senyawa antioksidan untuk mencegah terjadi hepatotoksisitas yang diinduksi cisplatin. Hal ini berdasarkan asumsi terjadi hepatotoksisitas diinduksi cisplatin melalui berbagai mekanisme, terutama peran stress oksidatif dan radikal bebas, maka kajian berbagai antioksidan untuk mengatasi stress oksidatif dan radikal bebas, memiliki landasan ilmiah yang dapat diterima.

Attyah & Ismail (2012) melaporkan penggunaan ekstrak jahe memiliki efek protektif pada hepatotoksisitas dan kardiotoksisitas yang diinduksi cisplatin pada tikus. Pemberian ekstrak jahe 0,5 – 1 gr/ kg/ hari pada tikus yang diinduksi cisplatin 10mg/ kg BB injeksi interperitoneal, menunjukkan kadar SGOT, SGPT, bilirubin total, laktodehidrogenase (LDH) dan Kreatin kinase serum darah mengalami penurunan yang bermakna serta jaringan hepar dan jantung tikus mengalami perbaikan (Attyah & Ismail, 2012).

Pada tahun 2014, Palipoch, *et al.* juga melakukan penelitian efek hepato-protektif kurkumin dan α -tokoferol terhadap cisplatin pada tikus Wistar jantan. Ditemukan cisplatin meningkatkan kadar malondialdehid (MDA) hepar, menurunkan kadar superoksida dismutase (SOD) dan katalase hepar pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok control diberi NaCl fisiologis. Penelitian ini juga melaporkan adanya peningkatan kadar SGOT dan SGPT secara bermakna dan jaringan hepar ditemukan kongesti, disorganisasi sinusoid hepar dan sel hepatosit tampak gambatan “*ground glass appearance*”. Penelitian ini melaporkan pemberian kombinasi kurkumin dan α -tokoferol, dapat melindungi hepar dari toksisitas yang diinduksi cisplatin, yang ditandai adanya perbaikan aspek biokimia, histologi dan molekuler (Palipoch & Punsawad, 2013; Palipoch, *et al.*, 2014).

Banyak tanaman yang digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk mengobati berbagai penyakit. W.H.O memperkirakan ada 80% tanaman di bumi yang digunakan sebagai bahan alami pengobatan tradisional pada tingkat pelayanan kesehatan primer, dan sebagian besar memanfaatkan ekstrak tanaman atau bahan aktif yang terkandung. Sehingga dibutuhkan banyak penelitian untuk menemukan landasan ilmiah yang berbasis bukti terbaik dalam pemanfaatan tanaman untuk pengobatan.

Pisang kepok (*Musa paradisiaca*, selanjutnya disingkat *M. paradisiaca*) dilaporkan memiliki banyak manfaat terkait aktivitas farmakologinya sebagai antioksidan, anti bakteri, antidiabetik, antiulkus lambung, anti diare, hepatoprotektor, menurunkan kadar kolesterol darah, anti jamur, mempercepat penyembuhan luka dan sebagai antidotum bisa ular. Hingga kini, telah dijumpai berbagai variasi pisang kepok di seluruh dunia, terutama daerah tropis dan sub tropis. India, Filipina, China, Indonesia, Brazil, Meksiko, Colombia dan Thailand adalah negara – negara penghasil pisang terbesar di dunia. Seluruh bagian pisang dapat digunakan sebagai bahan pengobatan tradisional, mulai dari buah, daun, batang termasuk kulit pisang (Lavanya, *et al.*, 2016).

Penelitian Oduje *et al.* (2015) terhadap status nutrisi dan kapasitas antioksidan kulit pisang kepok (*M.paradisiaca*) dengan tingkat kematangan berbeda, mengemukakan bahwa kulit pisang kepok mengandung senyawa tanin, saponin, asam fitat, asam oksalat dengan kadar bervariasi. Semua ekstrak kulit pisang kepok memiliki kapasitas antioksidan, yang tertinggi dijumpai pada ekstrak kulit pisang kepok yang belum matang dengan kadar total fenolik 8,94 mg GAE/gr), kadar flavonoid 1 mg.QUE/gr dan vitamin C 11,72 mg/100gr (Oduje, *et al.*, 2015).

Ekstrak kulit pisang kepok tidak matang (*M. paradisiaca*) dapat mempengaruhi parameter darah dan biokimia di dalam tubuh. Akpanyung, et al. (2014) pernah melaporkan efek ekstrak methanol kulit pisang (*M. paradisiaca*) terhadap parameter darah dan biokimia fungsi hati pada tikus Wistar Albino jantan. Dalam laporannya, pemberian ekstrak secara oral dengan dosis 44,72 mg/kgBB sampai 134,16 mg/kg BB selama 14 hari menunjukkan penurunan konsentrasi haemoglobin, hitung jenis dan jumlah leukosit, peningkatan trombosit. Pemberian ekstrak juga dapat menurunkan profil lipid darah dan meningkatkan kadar SGOT, SGPT dan Alkaline fosfatase serum darah (Akpanyung, et al., 2018).

Berbeda dengan penelitian yang sebelumnya Akpanyung, et al. (2019) melakukan penelitian lanjutan terkait toksisitas ekstrak methanol kulit pisang matang (*M. paradisiaca*) dan melaporkan dosis Letal (LD50) 2849,56 mg/kgBB dan dengan pemberian dosis ekstrak 285 – 855 mg/kgBB/ hari secara oral selama 14 hari pada tikus, tidak ada perubahan signifikan pada parameter darah (kadar haemoglobin, jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit) dan parameter fungsi hepar (kadar SGOT, SGPT dan Alkaline fosfatase) serta tidak mempengaruhi profil lipid darah. Sehingga ekstrak kulit pisang kepok *M. paradisiaca* yang matang memiliki tidak toksis bagi tubuh dilihat dari parameter darah, profil lipid dan profil fungsi hepar, sehingga memiliki potensi antioksidan yang dapat diteliti lebih lanjut (Akpanyung, et al., 2019).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, dapat dilihat beberapa penelitian mengemukakan ekstrak etanol kulit pisang memiliki kandungan senyawa antioksidan tinggi, dan ada dugaan aktivitas antioksidan tinggi dapat mengatasi stress oksidatif pemicu hepatotoksitas diinduksi cisplatin maka yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah perlunya mengetahui potensi efek protektif ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) terhadap hepatotoksitas yang diinduksi cisplatin pada tikus. Sehingga yang menjadi pertanyaan penelitian ini adalah bagaimana potensi efek protektif ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) terhadap hepatotoksitas yang diinduksi cisplatin pada tikus?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui potensi efek protektif ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) terhadap hepatotoksitas yang diinduksi cisplatin pada tikus.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kandungan fitokimia ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) secara kualitatif.
- b. Untuk mengetahui efek protektif pemberian ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) terhadap fungsi hati tikus yang mengalami hepatotoksitas akibat diinduksi cisplatin.
- c. Untuk mengetahui efek protektif pemberian ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) terhadap jaringan hati tikus yang mengalami hepatotoksitas akibat diinduksi cisplatin.
- d. Untuk mengetahui dosis ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) yang dapat melindungi fungsi dan jaringan hati tikus yang mengalami hepatotoksitas akibat diinduksi cisplatin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai bahan referensi ilmiah yang teruji tentang potensi efek protektif ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) terhadap hepatotoksitas yang diinduksi cisplatin pada tikus

1.4.2 Manfaat Metodologis

Sebagai referensi pengembangan metode penelitian terhadap potensi efek protektif ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) terhadap toksisitas obat kemoterapi kanker terhadap organ hati

1.4.3 Manfaat Aplikatif

Pemanfaatan ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) sebagai protektor alternatif berbahan baku tanaman lokal dalam penanganan efek samping obat kemoterapi pasien kanker, termasuk pertimbangan nilai keekonomian.