

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Secara global, regional dan nasional pada tahun 2030 terjadi transisi epidemiologi dari penyakit menular menjadi PTM semakin jelas. Penyakit Tidak Menular seperti kanker, jantung, DM dan paru obstruktif kronik, serta penyakit kronik lainnya akan mengalami peningkatan yang signifikan pada tahun 2030. Peningkatan kejadian PTM berhubungan dengan peningkatan faktor risiko akibat perubahan gaya hidup seiring dengan perkembangan dunia yang makin modern, pertumbuhan populasi dan peningkatan usia harapan hidup (Pusdatin Kemenkes RI, 2012).

Pada tahun 2018, *The Global Cancer Observatory (IACR Globocan W.H.O., 2018)*, melaporkan 3 jenis kasus kanker terbanyak dijumpai di dunia adalah kanker paru (11,6%), kanker payudara (11,6%) dan kanker kolorektal (10,6%). Dan penyebab kematian akibat kanker tertinggi di dunia disebabkan kanker paru (18,2%), kanker kolorektal (9,2%) dan kanker lambung (8,2%) serta kanker hati (8,2%). Di Indonesia, kasus baru kanker yang paling banyak dijumpai 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*).

Tingginya prevalensi kanker di Indonesia perlu dicermati dengan tindakan pencegahan dan deteksi dini yang telah dilakukan oleh institusi layanan kesehatan. Kasus kanker yang ditemukan pada stadium dini serta mendapat pengobatan yang cepat dan tepat akan memberikan kesembuhan dan harapan hidup lebih lama. Oleh karena itu, penting dilakukan pemeriksaan rutin secara berkala sebagai upaya pencegahan dan deteksi dini kanker (Pusdatin Kemenkes RI, 2015).

Cis-dichlorodiaminoplatinum (II) atau Cisplatin adalah suatu agen anti-neoplastik yang paling luas digunakan sebagai obat antineoplastik dalam pengobatan kanker. Cisplatin merupakan suatu kompleks anorganik, terdiri dari atom platinum yang dikelilingi atom klorin dan ammonia berbentuk molekul cis. Cisplatin digunakan sebagai antineoplastic pada kanker adenokarsinoma, kanker kandung kemih, kanker payudara, kanker pada saluran cerna dan kolorektal, kanker kandung, dan kanker paru. Penggunaan cisplatin dengan kombinasi obat

lain, misalnya bleomisin, vinblastine, siklofosfamid, fluoro-urasil dan doksorubisin, tidak hanya meningkatkan efektivitas dalam pengobatan berbagai jenis tumor, tetapi juga meningkatkan resiko morbiditas sekundernya. Banyak efek samping yang ditimbulkan cisplatin, yaitu hepatotoksitas, neurotoksisitas, nefrotoksitas, ensefalopati akut, mual muntah, dan kerontokan rambut serta kehilangan fungsi pendengaran (Taguchi & Razzaque, 2005). Uehara (2011) melaporkan prevalensi terjadinya nefrotoksitas diinduksi cisplatin yang tinggi, sekitar 1/3 pasien yang diobati dengan cisplatin. Sehingga nefrotoksitas merupakan salah satu efek samping utama yang ditimbulkan pada pengobatan kanker dengan cisplatin (Uehara, et al., 2011).

Efek nefrotoksitas yang diinduksi cisplatin bergantung pada jumlah dosis, dan dapat dilihat dari penurunan bersih kreatinin, gangguan keseimbangan elektrolit, misalnya hypomagnesemia yang berdampak toksik pada tubulus proksimal, distal dan lengkung henle glomerulus ginjal. Nefrotoksik yang diinduksi cisplatin merupakan suatu proses kompleks yang terjadi akibat efek sitotoksik akut pada sel epitel tubulus ginjal, sehingga sel tubulus menjadi nekrosis dan apoptosis, diikuti terjadinya inflamasi infiltrasi sel dan perubahan fibroproliferatif (Taguchi & Razzaque, 2005).

Ozkok & Edelstein (2014) dalam tulisannya juga melaporkan adanya cedera tubulus proksimal glomerulus ginjal, stress oksidatif seluler, inflamasi dan cedera vaskular ginjal berperan dalam patofisiologi cedera ginjal akut yang diinduksi cisplatin (Ozkok & Edelstein, 2014).

Hasil senada juga pernah dikemukakan oleh Pezeshki, et al. (2017), dimana hepatotoksitas dan nefrotoksitas yang diinduksi cisplatin bergantung lama dan waktu pemberian cisplatin. Dijumpai peningkatan skor kerusakan jaringan ginjal (*Kidney Tissue Damage Score*) terjadi setelah 25 jam pemberian cisplatin, dan kerusakan mencapai puncaknya setelah 75 – 100 jam setelah pemberian cisplatin intraperitoneal. Dan terjadi peningkatan kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*), dan kreatinin serta nitrit serum setelah 75 jam pemberian cisplatin intraperitoneal (Pezeshki, et al., 2017).

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

Longo, et al. (2011) melaporkan penggunaan bubuk gandum (Liosan G) untuk mengatasi toksisitas organ pada tikus jantan. Dari hasil penelitian ditemukan adanya peningkatan kadar BUN plasma, kadar kreatinin dan kadar H_2O_2 serta penurunan sitokrom p450 oksidase pada organ hepar dan ginjal tikus setelah pemberian cisplatin pada kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan yang diberikan makanan bubuk gandum (Liosan G), ditemukan adanya efek protektif gandum Liosan G, dimana kadar BUN plasma, kadar kreatinin kembali normal dan mengembalikan kadar normal sitokrom p450 oksidase organ. Penelitian ini menemukan ada efek protektif bubuk gandum Liosan G terhadap toksisitas yang diinduksi cisplatin (Longo, et al., 2011).

El-Gerbed (2013) juga meneliti efek protektif minyak ikan terhadap hepatotoksitas dan nefrotoksitas yang diinduksi cisplatin, dimana ditemukan bahwa pemberian minyak ikan memiliki efek protektif terhadap hepatotoksitas dan nefrotoksitas tikus. Efek protektif pada ginjal ini dapat dilihat dari kadar ureum dan kreatinin serum darah kembali normal, dan gambaran histologi organ ginjal juga tampak normal pada kelompok perlakuan dengan pemberian minyak ikan secara oral (El-Gerbed, 2013).

Farooqui, et al. (2017) dalam penelitian terhadap nefrotoksitas diinduksi cisplatin pada tikus juga menemukan adanya efek protektif minyak *Nigella sativa* terhadap nefrotoksitas diinduksi cisplatin. Kesimpulan ini disampaikan setelah melihat adanya perbaikan profil biokimia (kadar kreatinin, BUN plasma, aktivitas enzim membran tubulus ginjal) dan perbaikan pada gambaran histologi ginjal yang bernakna pada kelompok perlakuan tikus diinduksi cisplatin dan diberikan minyak *Nigella sativa* (Farooqui, et al., 2017).

Musa paradisiaca merupakan tumbuhan yang hidup pada iklim tropis dan sub tropis di seluruh dunia. Pisanga adalah nama yang lazim digunakan menyebut buah dari tumbuhan keluarga spesies *Musa*. Buah pisang mengandung banyak nutrisi, yaitu kalium, fosfat, kalsium, nitrogen, zat besi, vitamin C dan E. Bagian dari *M. paradisiaca* juga banyak digunakan untuk pengobatan tradisional dan banyak memiliki aktivitas farmakologi, yaitu anti ulserasi, anti diare, agen hipoglikemik, hepatoprotektif, antimikroba, membantu penyembuhan luka, hiperkolesterolemia dan antioksidan. Akan tetapi kulit buah pisang *M. paradisiaca*, masih belum banyak dikaji dan diteliti. Sampai sekarang, penelitian kulit buah pisang *M. paradisiaca* baru diketahui memiliki efek protektif terhadap penyakit aterosklerosis, regulasi fungsi tiroid dan aktivitas bakterisidal (Parmar and Kar, 2007; 2008; Alisi et al., 2008, seperti disitasi Padilla-Camberos, et al., 2016).

Dari penelitian yang dilakukan oleh Padilla-Camberos, et al. (2016) tentang ekstrak kulit pisang *M. paradisiaca*, dengan analisis fitokimia secara kualitatif, ditemukan ekstrak kulit pisang *M. paradisiaca* mengandung banyak senyawa alkaloid dan tanin, sedikit mengandung saponin dan fenol. Ekstrak ini juga memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dan mempercepat proses penyembuhan luka serta tidak ditemukan efek toksis. Temuan ini sejalan dengan temuan Amutha & Selvakumari (2014), ekstrak metanol kulit pisang *M. paradisiaca* memiliki kandungan yang sama, ditambah adanya senyawa flavonoid dan glikosida (Padilla-Camberos, et al., 2016).

Penelitian Oduje et al. (2015) terhadap status nutrisi dan kapasitas antioksidan kulit pisang kepok (*M. paradisiaca*) dengan tingkat kematangan berbeda, juga memperkuat temuan bahwa kulit pisang kepok mengandung senyawa tanin, saponin, asam fitat, asam oksalat dengan kadar bervariasi. Ekstrak kulit pisang kepok dengan tingkat kematangan berbeda 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).

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 nefrotoksisitas diinduksi cisplatin. maka yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah perlunya mengetahui potensi efek protektif ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) terhadap nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin pada tikus. Sehingga yang menjadi pertanyaan penelitian ini adalah bagaimana potensi efek protektif ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) terhadap nefrotoksisitas 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 nefrotoksisitas 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 ginjal tikus yang mengalami nefrotoksisitas akibat diinduksi cisplatin.
- c. Untuk mengetahui efek protektif pemberian ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) terhadap jaringan ginjal tikus yang mengalami nefrotoksisitas akibat diinduksi cisplatin.
- d. Untuk mengetahui dosis ekstrak etanol kulit Pisang Kepok (*M. paradisiaca*) yang dapat melindungi fungsi dan jaringan ginjal tikus yang mengalami nefrotoksisitas 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 nefrotoksisitas 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 ginjal

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.