

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular (CVD = *Cardio vascular disease*) dan penyakit kanker adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia. Faktor-faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi, termasuk usia, jenis kelamin, ras/etnis, adalah fitur-fitur yang tidak dapat dikendalikan yang mempengaruhi tingkat kejadian penyakit kardiovaskular dan kanker. Menurut data WHO (*World health organization*), sebanyak 17,8 juta orang meninggal akibat penyakit jantung dan lebih dari 80 persen penderita penyakit jantung terdapat di negara yang berpenghasilan rendah dan menengah (Baliga *et al*, 2013).

Di Amerika serikat penyakit kardiovaskular (CVD) dan kanker adalah penyumbang terbesar terhadap beban penyakit kronis, diperkirakan masing-masing 14 – 15 juta orang dengan gejala kardiovaskular dan riwayat kanker dan angka ini terus meningkat seiring dengan penambahan populasi, pada tahun 2009, tingkat kejadian kanker tertinggi diantara orang kulit hitam, sebagian besar didorong oleh kanker prostat dan payudara pada wanita. Kematian dini akibat stroke dan CVD juga lebih tinggi diantara orang kulit hitam. Selama 2010 ada tiga jenis kanker teratas yang didiagnosa pada laki-laki dari semua kelompok ras/etnis adalah kanker prostat, paru-paru dan kolorektal, sedangkan jenis kanker yang paling umum untuk kaum wanita dari semua kelompok ras/etnis adalah kanker payudara, paru-paru, dan kanker kolorektal. Dari semua factor resiko yang tidak dapat dimodifikasi, usia adalah variable independen yang stabil terkait penyakit kardiovaskular dan kanker, namun hubungan antara usia dan timbulnya penyakit dapat sangat dipengaruhi oleh parameter gaya hidup, seperti pola makan, aktivitas fisik, BMI (*Basal metabolic index*), merokok dan alkoholism. Meskipun beberapa jenis kanker yang terkenal menyerang selama masa kanak-kanak, peningkatan usia ≥ 55 tahun dikaitkan dengan 78 % dari diagnosis kanker baru di Negara-negara maju (Koene *et al*, 2016; Subermaniam *et al*, 2015).

Walaupun secara umum penyakit kardiovaskular (CVD=*Cardio vascular diseases*) dan kanker dianggap sebagai dua jenis penyakit yang terpisah, namun

mereka memiliki berbagai kesamaan dan kemungkinan saling interaksi, termasuk sejumlah resiko yang sama seperti obesitas, hiperglikemia, hipertensi, merokok, sering terpapar oksidan, konsumsi alkohol, hipertrigliseridemia, radiasi, bakteri, virus dan mikroba, penyakit kronis dan penyakit autoimun yang menginduksi peradangan, dimana peran peradangan adalah mempromosikan karsinogenesis dan perkembangan tumor. Meskipun peradangan kronis adalah fitur yang sangat diperlukan dari pathogenesis dan perkembangan penyakit kardiovaskular dan kanker, mekanisme tambahan dapat ditemukan di persimpangan mereka. Kemajuan dunia pengobatan, walaupun dapat meningkatkan umur panjang, namun tumpang tindih antara CVD dan kanker juga ikut meningkat, dengan banyaknya penderita kanker sekarang yang beresiko terkena penyakit kardiovaskular. Faktor resiko penyakit kardiovaskular memiliki dampak besar pada kardiotoxicitas terkait pengobatan dengan obat-obat antikanker berikutnya (Koene *et al*, 2016).

Kardiotoxicitas terkait pengobatan kanker adalah penyebab utama mortalitas dan morbiditas terkait pengobatan pada penderita kanker. Usia, disfungsi jantung sebelumnya, penyakit jantung, hipertensi, merokok dan obesitas adalah factor resiko yang dijelaskan berpotensi kardiotoxicitas terkait *anthracyclines* serta beberapa agen baru. Dengan bertambahnya jumlah pasien yang menerima kemoterapi, belum ada alat yang baik untuk membedakan perkembangan penyakit jantung yang mendasari dari efek kardiotoxic langsung dari agen kemoterapi. Ekokardiografi yang digunakan untuk menilai fungsi jantung sebelum dimulainya kemoterapi dan untuk memantau perkembangan toksisitas jantung selama terapi juga belum sempurna dalam peran ini karena relative tidak sensitive untuk mendeteksi toksisitas jantung selama pengobatan. Ini karena jantung normal memiliki kapasitas cadangan yang sangat baik, sehingga kehilangan fungsi ventrikel kiri yang rendah sekalipun merupakan indikasi kerusakan kardiovaskular yang signifikan. Masalah-masalah ini sehubungan dengan tingginya biaya pencitraan berulang membuat penemuan dan pemanfaatan pendekatan dipandu biomarker menjadi pilihan yang sangat tepat (Christensona *et al*, 2015).

Doxorubicin adalah golongan *anthracyclines*, sebagai agen kemoterapi yang banyak digunakan dan sekarang merupakan bagian dari rejimen terapi standar untuk berbagai jenis kanker, seperti keganasan hematopoietik dan tumor padat pada payudara, ovarium, tiroid dan keganasan pada tulang. Namun kardiotosisitas yang berpotensi mematikan dan tergantung dosis yang muncul dalam waktu singkat setelah pengobatan membatasi penggunaan *doxorubicin* pada pasien kanker. Meskipun mekanisme kardiotosisitas yang diinduksi radikal bebas dan produksi berlebihan spesies oksigen reaktif merupakan pendorong utama toksisitasnya (Kim *et al*, 2017).

Menemukan cara untuk memprediksi dan mencegah kardiovaskular (CVD=*Cardio vascular diseases*) 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 kardiovaskular dan keganasan, terapi gaya hidup sehat menyajikan penurunan 44% dalam angka kematian dari penyakit arteri koroner (CAD=*Coroner arteri disease*) dengan demikian angka kejadian penyakit kanker turut menurun. Penggunaan bahan makanan alami sebagai pencegahan primer pada penyakit CVD dan kanker perlu diprioritaskan (Cardoso *et al*, 2015).

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 (Alzoubi, 2018). Efek kardioprotektif Vitamin E adalah dengan melindungi sel dari radikal bebas atau stress oksidatif (Mohanty, 2013). 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 (Lodu, 2017).

Mengkudu (*Morinda citrifolia*) merupakan tanaman yang secara luas tersebar di wilayah subtropis dan tropis seperti China, India, Indonesia, dan Semenanjung Malaya dan digunakan pada banyak pengobatan tradisional seperti

Chinese medicine, Tibetan Medicine dan Ayuverdic medicine (Zhang *et al*, 2000). Buah mengkudu dengan kandungan senyawa flavonoid yang tinggi telah dilaporkan mempunyai efek antioksidan, hipolipidemia (Anila dan Vjayalakshmi, 2000), dan aktivitas hipoglikemia (Abesundara *et al.*, 2004), dan bekerja sebagai senyawa penting dalam beberapa formula hepatoprotektif (Panda dan Kar, 2003). Mengkudu juga telah diketahui sebagai agen antimikroba (Rani dan Khullar, 2004), antitumor (Jeena *et al*, 2001) atau agen antiinflamasi (Perianayagam *at al*, 2004).

Untuk pencegahan radikal bebas yang dapat mengganggu dan merusak organ-organ tubuh sehingga tidak dapat melaksanakan fungsi semestinya, oleh sebab itu tubuh membutuhkan antioksidan, baik antioksidan endogen seperti (glutation , SOD = *Superoxide dismutase*, dan katalase) maupun antioksidan eksogen yang diperoleh dari luar tubuh seperti (flavonoid, karotenoid, vitamin C. dan vitamin E). Radikal bebas yang terbentuk di dalam tubuh akan dieliminasi oleh antioksidan. bagian buah dan daun mengkudu memiliki kemampuan sebagai antioksidan alami. Aktivitas antioksidan memiliki hubungan yang linier positif dengan kandungan fenol di dalam ekstrak buah mengkudu. Senyawaan fenol terutama asam fenolat dan flavonoid merupakan antioksidan alami di dalam buah, sayur, dan tanaman lain. Pada penelitian ini melakukan penentuan fraksi teraktif ekstrak buah dan daun mengkudu melalui pengujian terhadap radikal bebas DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*), kemudian menentukan kandungan fenol total, aktivitas antioksidan, dan identifikasi golongan senyawa antioksidannya melalui uji fitokimia. Penentuan aktivitas antioksidan dari fraksi ekstrak mengkudu pada penelitian, cara yang banyak dipergunakan adalah metode DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) dan MDA (*Malondialdehyde*). Metode ini merupakan metode analisis antioksidan berdasarkan penangkapan radikal bebas dengan DPPH atau MDA sebagai radikal bebasnya serta salah satu metode spektrofotometrik yang mudah dan banyak digunakan untuk penentuan aktivitas antioksidan (Zin *et al*, 2002).