

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kanker adalah penyakit atau kelainan pada tubuh akibat dari sel-sel tubuh yang tumbuh dan berkembang secara tidak normal dan di luar batas kewajaran dan sangat liar. Kanker juga merupakan salah satu penyakit penyebab kematian utama di seluruh dunia. Data 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. Data tersebut juga menyatakan 1 dari 8 laki-laki dan 1 dari 11 perempuan, meninggal karena penyakit kanker. Sedangkan pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Lebih dari 30% dari kematian akibat kanker disebabkan oleh lima factor perilaku dan pola makan, yaitu: (1) Indeks massa tubuh tinggi, (2) Kurang konsumsi buah dan sayur, (3) Kurang aktivitas fisik, (4) Penggunaan rokok dan (5) Konsumsi alcohol berlebihan. Kanker yang penyebabnya infeksi virus seperti virus hepatitis B, hepatitis C dan virus human papilloma berkontribusi terhadap 20% kematian di Negara-negara berpenghasilan menengah ke bawah. Lebih dari 60% kasus baru dan sekitar 70% kematian akibat kanker ada di Afrika, Asia, Amerika tengah dan selatan. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada tahun 2012 akan menjadi 22 juta dalam dua decade berikutnya (Kemenkes RI, 2019).

Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia prevalensi penyakit kanker sebesar 136,2/100.000 penduduk dan 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. Untuk pencegahan dan pengendalian kanker di Indonesia, khususnya dua jenis kanker terbanyak di Indonesia, yaitu kanker payudara dan leher rahim, pemerintah telah melakukan berbagai upaya antara lain deteksi dini kanker payudara dan kanker leher rahim pada perempuan usia 30-50 tahun dengan menggunakan metode Pemeriksaan Payudara Klinis (SADANIS) untuk payudara dan Inspeksi Visual dengan Asam Asetat (IVA) untuk leher Rahim (Kemenkes RI, 2019).

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 (Dox) adalah agen anti-neoplastik yang sangat efektif, yang berinterkalasi dalam DNA dan menghambat topoisomerase II. Dox 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 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).

Organ pancreas memiliki fungsi penting bagi tubuh; mengatur metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak, dengan empat polipeptida yang bersifat aktivitas regulasi ini dikeluarkan oleh pulau-pulau Langerhan di pancreas. Dua diantaranya, insulin dan glukagon yang merupakan hormone penting dalam hal metabolisme. Polipeptida ke tiga, somatostatin, berperan dalam regulasi sekresi sel-sel pulau Langerhan. Polipeptida ke empat, berkaitan dengan regulasi ion di usus. Insulin bersifat anabolik, meningkatkan penyimpanan glukosa, asam lemak, dan asam amino. Glukagon adalah katabolik, memobilisasi glukosa, asam lemak, dan asam amino dari penyimpanan ke dalam aliran darah. Dengan demikian, kedua hormon ini bersifat timbal balik dalam tindakan keseluruhannya dan secara resiprokal disekresikan dalam sebagian besar keadaan. Kelebihan insulin menyebabkan hipoglikemia, yang menyebabkan kejang dan koma. Defisiensi insulin, baik absolut maupun relatif, menyebabkan diabetes mellitus (peningkatan glukosa darah kronis), penyakit yang kompleks dan melemahkan yang

jika tidak diobati pada akhirnya berakibat fatal. Defisiensi glukagon dapat menyebabkan hipoglikemia, dan kelebihan glukagon membuat diabetes menjadi lebih buruk. Produksi somatostatin pankreas yang berlebih menyebabkan hiperglikemia dan manifestasi diabetes lainnya (Kim et al, 2015).

Paparan agen kemoterapi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes tipe 2 (T2D=Type 2 diabetes), penyakit yang ditandai oleh resistensi insulin perifer dan gangguan sekresi insulin yang distimulasi glukosa (GSIS=Glucose-stimulated insulin secretion) dari sel β pankreas. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Heart et al, 2016) dengan menggunakan garis sel β tikus INS-1 832/13 dan pulau pankreas tikus terisolasi, kami menyelidiki efek obat kemoterapi doxorubicin (Adriamycin) pada kelangsungan hidup sel β pankreas dan fungsi. Paparan sel INS-1 832/13 terhadap doxorubicin menyebabkan penurunan GSIS, viabilitas seluler, peningkatan toksisitas seluler, segera setelah 6 jam pasca pajanan. Doxorubicin mengganggu transpor elektron membran plasma (PMET), jalur bergantung pada berkurangnya NADH dan NADPH, tetapi gagal untuk siklus redoks dalam sel INS-1 832/13 dan dengan lisatnya. Meskipun konten NADPH / NADP (+) tidak terpengaruh, konten NADH / NAD (+) menurun pada 4 jam pasca pajanan terhadap doxorubicin, dan diikuti oleh pengurangan konten ATP. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa doxorubicin berfungsi sebagai inhibitor topoisomerase II melalui induksi ikatan silang DNA, menghasilkan apoptosis. Doxorubicin menginduksi ekspresi mRNA untuk mdm2, cyclin G1, dan fas sedangkan menurunkan regulasi p53, dan meningkatkan suhu leleh DNA genomik, konsisten dengan kerusakan DNA dan induksi apoptosis. Doxorubicin juga menginduksi aktivitas caspase-3 dan -7 pada sel INS-1 832/13 dan pulau tikus; pengobatan bersama dengan penghambat pan-caspase Z-VAD-FMK untuk sementara melemahkan hilangnya viabilitas yang dimediasi doxorubicin pada sel INS-1 832/13. Bersama-sama, data ini menunjukkan bahwa kerusakan DNA, bukan H₂O₂ yang diproduksi melalui siklus redoks, adalah mekanisme utama toksisitas doxorubicin dalam sel β pancreas (Heart et al, 2016).

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L= Noni) telah digunakan secara luas sebagai terapi komplementer dan alternative di banyak Negara karena aktivitas antioksidan yang kuat dan manfaat kesehatan yang terbukti. Secara tradisional buah mengkudu digunakan sebagai obat terapeutik untuk berbagai penyakit seperti antibakteri, antitumor, anthelmintic, analgesic, anti inflamasi, imunostimulan, gastritis, penyakit kulit, infeksi pernapasan gangguan menstruasi dan saluran kemih. Buah mengkudu mengandung senyawa hidrofilik seperti karbohidrat, protein, mineral, vitamin dan sedikit lemak (Mohammad et al, 2016), serta kaya

akan alkaloid yang dinamakan *xeronin*. Alkaloid ini berguna untuk mengaktifkan enzim-enzim dan mengatur pembentukan protein serta bekerja untuk melawan peradangan yang terjadi di dalam tubuh (Wijayakusuma, 2008). *Xeronin* dibentuk oleh suatu zat yang dinamakan *proxeronin* dan dihasilkan ketika asam lambung yang sedang mencerna buah mengkudu mengubah *proxeronin* sampai menjadi *xeronin*. Semua sel yang dimasuki *xeronin* ini akan menjadi aktif, lebih sehat, dan terjadi perbaikan struktur maupun fungsinya. Kebutuhan akan *xeronin* cenderung meningkat jika terdapat masalah kesehatan (baik fisik maupun emosional), infeksi, racun, dan semakin bertambahnya usia. Buah mengkudu juga mengandung *skopoletin* yang berfungsi untuk memperlebar saluran pembuluh darah dan memperlancar peredaran darah serta berkhasiat sebagai anti bakteri, anti alergi dan anti radang (Rukmana, 2010; Bangun, 2010; Assi, 2015).

Berdasarkan latar belakang Obat-obat kemoterapi selalu menyebabkan organotoksitas demikian juga dengan penyakit diabetes tipe 2 yang juga merupakan salah satu ancaman kesehatan terbesar di masyarakat modern, berpotensi menyebabkan morbiditas dan mortalitas dini. Namun buah mengkudu