

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar belakang

Penyakit ginjal kronis di dunia saat ini mengalami peningkatan dan menjadi masalah kesehatan serius, hasil penelitian (*Global burden of disease*, 2010), pada tahun 1990 penyakit ginjal kronis merupakan penyebab kematian peringkat ke 27 di dunia, dan terjadi peningkatan menjadi urutan ke 18 pada tahun 2010. Lebih dari 2 juta penduduk di dunia mendapatkan perawatan dengan dialysis atau transplantasi ginjal dan hanya sekitar 10% yang benar-benar mengalami perawatan tersebut, dan sepuluh persen penduduk di dunia mengalami penyakit ginjal kronis dan jutaan meninggal setiap tahun karena tidak mempunyai akses untuk pengobatan (Moeloek, 2018).

Berdasarkan data PTM (Penyakit tidak menular) di Indonesia, dari total populasi yang berjumlah 258 juta jiwa, 73% kematian di Indonesia disebabkan oleh penyakit tidak menular (1.340.000 jiwa) atau 27% resiko kematian akibat PTM. Penyakit ginjal adalah termasuk salah satu prevalensi PTM di Indonesia, dengan tingkat kematiannya adalah sebanyak 2% (499.800 jiwa) yaitu disebabkan gagal ginjal (Moeloek, 2018). Berdasarkan data yang bersumber dari Badan penyelenggara jaminan social kesehatan (BPJS Kesehatan) pada tahun 2014 - 2016 penyakit gagal ginjal merupakan penyakit katastropik di Indonesia dengan beban biaya kesehatan urutan ke dua terbesar setelah penyakit jantung (BPJS-Kesehatan, 2016).

Menurut perkiraan dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO=World health organization) pada tahun 2015, kanker adalah penyebab kematian pertama atau kedua sebelum usia 70 tahun di 91 dari 172 negara, dan menempati urutan ketiga atau keempat di 22 negara tambahan. Insiden dan mortalitas kanker berkembang pesat di seluruh dunia. Alasannya kompleks tetapi mencerminkan penuaan dan pertumbuhan populasi, serta perubahan dalam prevalensi dan distribusi faktor risiko utama kanker,

beberapa di antaranya terkait dengan perkembangan sosial ekonomi. Dengan pertumbuhan populasi yang cepat dan penuaan di seluruh dunia, meningkatnya keunggulan kanker sebagai penyebab utama kematian sebagian mencerminkan penurunan tajam dalam angka kematian akibat stroke dan penyakit jantung koroner, relatif terhadap kanker, di banyak negara. Sejauh mana posisi kanker sebagai penyebab kematian dini mencerminkan tingkat perkembangan sosial dan ekonomi nasional (Bray *et al*, 2018). Di Indonesia prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur tahun 2013 sebesar 1,4‰ atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Propinsi D.I.Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi untuk penyakit kanker, yaitu sebesar 4,1‰. Berdasarkan estimasi jumlah penderita kanker Propinsi Jawa Tengah dan propinsi Jawa Timur merupakan provinsi dengan estimasi penderita kanker terbanyak, yaitu sekitar 68.638 dan 61.230 orang (Kemenkes RI, 2015).

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 potensi organotoksik (jantung, hati dan ginjal) terkait dosis, yang dapat mengancam jiwa. Beberapa mekanisme sitotoksik terlibat dalam pathogenesis nephrotoksik yang diinduksi Dox dengan penurunan laju filtrasi glomerulus yang terjadi pada 15-30% pasien. Berbagai mekanisme berkontribusi terhadap disfungsi ginjal setelah paparan Dox termasuk toksisitas sel epitel tubular, vasokonstriksi dalam mikrovaskulatur ginjal, dan meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi (Mousavi dan Zeraati, 2014). Namun

sejumlah besar bukti menunjukkan bahwa stress oksidatif yang diinduksi Dox tetap menjadi landasan, sebagai bukti oleh spesies oksigen reaktif (ROS) menginduksi kerusakan oksidatif seperti peroksidasi lipid dan protein, dan aktivitas berlebih renin yang menghasilkan angiotensin II. Angiotensin II, efektor utama system renin-angiotensin (RAS), telah dilaporkan memiliki peran penting dalam pathogenesis beberapa cedera kardiovaskular dan ginjal (Rashikh *et al*, 2012).

Selain itu, nephrotoksisitas merupakan sisi umum dan efek yang parah akibat stress oksidatif serta Dox menghasilkan kelaianan seluler drastis di ginjal, termasuk nekrosis fokal dan fibrosis pada sel-sel organ ginjal. Fibrosis ginjal terjadi karena inflamasi pada epitel tubulus dan glomerulus. Hal ini ditunjukkan dengan banyaknya sel junction yang melebar (Yustika *et al*, 2013). Sindrom nefrotik imbas Dox ditandai oleh proteinuria dan hipoalbuminemia. Saat ini belum ada agen terapeutik spesifik dan efektif untuk menghindari organotoksisitas terkait Doxorubicin. Dengan demikian, studi senyawa yang dapat meningkatkan indeks terapi kemoterapi dan radioterapi yang tidak memberikan efek samping pada jaringan sehat serta tanpa mempengaruhi efek anti-neoplastiknya sangat dibutuhkan (King dan Perry, 2001; Lamas *et al*, 2015).

Menemukan cara untuk memprediksi dan mencegah penyakit ginjal akibat obat 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 gagal ginjal akibat penggunaan bahan makanan alami sebagai pencegahan primer pada penyakit ginjal 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, penyakit saluran kemih dan penyakit ganas seperti tumor dan kanker (Alzoubi, 2018). Efek nephroprotektif 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).

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) adalah salah satu tanaman penting yang memiliki banyak phytochemical, yang memainkan peran yang sangat penting dalam pengobatan dan pencegahan terhadap berbagai penyakit. Kandungan zat gizi makronutrien seperti karbohidrat (Oligo dan polisakarida) dan mikronutrien seperti vitamin C, asam kaprilat, niasin (Vit B3), zat besi, potassium, vitamin A, kalsium dan natrium serta alkaloid dan flavonoid pada buah mengkudu dapat bekerja sebagai pelindung bagi gangguan ginjal. Serta kandungan asam amino seperti alanin, arginin, sistin, fenilalanin, glisin, isoleusin, leusin, lycine, metionin, prolin, tirosin, triptofan, dan valin. Ini memiliki banyak sifat medis seperti mencegah segala jenis kanker, pengurangan penyakit jantung, peran pada tekanan darah, peningkatan daya tahan tubuh, pengendalian diabetes mellitus, pengurangan asma, antioksidan yang baik, penguatan neuron karena sistem saraf yang baik, kontrol tingkat kolesterol yang mengurangi berat badan dan mendapatkan kulit yang lebih baik. Mengkudu adalah salah satu formulasi herbal dari *Morinda citrifolia* yang menghilangkan kalsium oksalat yang tidak larut dalam air dan mengubahnya menjadi kalsium yang larut dalam air. Bagian M. *citrifolia* seperti buah, daun dan ekstrak akar menghilangkan lipid dari model hewan terbukti. Sekarang akan diekskresikan dalam urin dengan mudah dan mencegah pembentukan batu. Ini adalah formulasi herbal dan karenanya tidak menyebabkan efek samping (Bhavani *et al*, 2014).

Berdasarkan latar belakang obat kemoterapi seperti doxorubisin yang menyebabkan nephrotoksisitas, dan kandungan antioksidan pada buah mengkudu yang sangat bermanfaat bagi kesehatan manusia, saya akan mencoba membuktikan efek nephroprotektif dengan mengukur kadar serum ureum, creatinine, asam urat dan *Creatinine clearance* sebagai biomarker fungsi ginjal, serta menganalisa perubahan histologis ginjal pada tikus yang diinduksi doxorubicin.