

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 alkohol 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 adalah agen anti-neoplastik yang sangat efektif, yang berinterkalasi dalam DNA dan menghambat topoisomerase II. *Doxorubicin*

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 *Doxorubicin* 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 hormon 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 berlebihan menyebabkan hiperglikemia dan manifestasi diabetes lainnya (Kim *et al*, 2015).

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit kronis yang terjadi karena kurangnya produksi insulin oleh pankreas, yang dikenal sebagai DM Tipe 1 (T1DM) atau ketidakefektifan tubuh untuk penggunaan insulin yang dikenal sebagai DM tipe 2 (T2DM). Dalam definisi, DM adalah sekelompok penyakit metabolik dengan karakteristik peningkatan kadar glukosa darah, suatu kondisi yang dikenal sebagai hiperglikemia (Wild *et al.*, 2004). DM dapat berkembang selama bertahun-tahun tanpa menunjukkan gejala atau gejala dapat didiagnosis sebagai kondisi lain. Komplikasi yang muncul dari DM termasuk penyakit kardiovaskular, neuropati, retinopati, dan penyakit ginjal, yang tidak dapat diubah begitu mereka berkembang dan dapat menyebabkan kecacatan bagi orang yang menderita penyakit tersebut (International Diabetes Federation, 2012; Zakaria *et al*, 2018).

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, dan 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 (*Glucose stimulated insulin secretion*), viabilitas seluler, peningkatan toksisitas seluler, segera setelah 6 jam pasca pajanan. *Doxorubicin* mengganggu transpor elektron membran plasma (PMET=*Plasma membrane electron transport*), jalur bergantung pada berkurangnya NADH (*Nicotinamide adenine dinucleotide + Hydrogen*) dan NADPH (*Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), 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 (Adenosin triphosphate). 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 (*Cell permeable fluoromethyl ketone-derivatized peptides*) 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).

Secara umum efek biologis yang ditimbulkan oleh penggunaan *Anthracycline Doxorubicin* yaitu terjadinya apoptosis, nekrosis, dan autofagi (Tacar *et al*, 2013). Mekanisme kerja dari *Doxorubicin* dapat dijelaskan oleh penggunaan *Doxorubicin* secara intravena terdistribusi di tubuh dalam waktu 3-5 menit, dan dapat beredar hingga 24-36 jam dalam aliran darah. *Doxorubicin* dan metabolit utama *doksorubicinol* akan diikat oleh protein plasma, kemudian memasuki sel melalui difusi pasif dengan afinitasnya yang tinggi untuk berikatan dengan proteasome sitoplasma. *Doxorubicin* memiliki afinitas yang tinggi pada nukleat DNA (*Deoxyribonucleic acid*) sewaktu melekat pada proteasome (Buchholz *et al*. 2002). Hal tersebut memungkinkan *Doxorubicin* untuk memisahkan diri dari proteasome dan berikatan pada DNA. *Doxorubicin* kemudian melakukan interkalasi/menyisip dan stabil pada replikasi DNA. Kemampuan *Doxorubicin* untuk menyisip tidak hanya pada nukleat DNA tetapi juga pada mitokondria DNA, *Doxorubicin* yang berinteraksi dengan DNA menyebabkan penghambatan biosintesis makromolekul (Minotti *et al*, 2004).

Menemukan cara untuk memprediksi dan mencegah pancreatotoksitas 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 cedera pankreas dan keganasan, terapi gaya hidup sehat menyajikan penurunan dalam angka kesakitan dan kematian dari penyakit pancreas, dengan demikian angka kejadian penyakit kanker turut menurun. Penggunaan bahan makanan alami sebagai pencegahan primer pada penyakit seperti pancreatitis dan penyakit kanker perlu diprioritaskan (Hadi *et al*, 2019).

Vitamin C merupakan mikronutrien penting bagi manusia, dengan fungsi pleiotropik terkait dengan kemampuan antioksidannya yang kuat untuk menyumbangkan electron untuk melindungi biomolekul penting (protein, lipid, karbohidrat, dan asam nukleat) dari kerusakan oleh oksidan yang dihasilkan selama metabolisme sel normal dan melalui paparan racun dan polutan. Selain vitamin C merupakan kofaktor untuk keluarga biosintesis dan enzim pengatur gen dan dioksigenase juga telah dikenal sejak lama sebagai kofaktor untuk lisil dan prolyl-hidroksilase yang dibutuhkan untuk menstabilkan struktur tersier kolagen, dan merupakan kofaktor untuk dua hidroksilase yang terlibat dalam biosintesis karnitin, sebuah molekul yang dibutuhkan untuk pengangkutan asam lemak ke dalam mitokondria untuk generasi dan energy metabolisme. Vitamin C berkontribusi untuk pertahanan kekebalan dengan mendukung berbagai fungsi seluler baik system kekebalan tubuh bawaan maupun adaptif. Vitamin C mendukung fungsi penghalang

epitel terhadap patogen dan mempromosikan aktivitas pemulungan oksidan kulit, sehingga berpotensi melindungi terhadap stres oksidatif lingkungan. Vitamin C terakumulasi dalam sel fagosit, seperti neutrofil, dan dapat meningkatkan kemotaksis, fagositosis, generasi spesies oksigen reaktif, dan akhirnya membunuh mikroba. Hal ini juga diperlukan untuk apoptosis dan pembersihan neutrofil yang dihabiskan dari tempat infeksi oleh makrofag, sehingga mengurangi nekrosis / NETosis dan potensi kerusakan jaringan. Peran vitamin C dalam limfosit untuk meningkatkan diferensiasi dan proliferasi sel B dan sel T, kemungkinan karena efek pengatur gennya. Kekurangan vitamin C mengakibatkan gangguan imunitas dan kerentanan yang lebih tinggi terhadap infeksi (Carr dan Maggini, 2017).

Obat-obatan modern sering menggunakan bahan kimia dan bahan-bahan sintesis, yang diyakini berdampak buruk pada kesehatan. Oleh karena itu, orang-orang beralih ke arah penggunaan obat alami untuk mengobati penyakit atau luka. Tanaman obat adalah anugerah alam yang berharga yang memainkan peran penting dalam sistem perawatan kesehatan negara berkembang dan sumber obat yang manjur untuk menyembuhkan berbagai penyakit di dunia. Ini memainkan peran penting untuk menjaga kesehatan kita. Tanaman obat dipercaya jauh lebih aman. Saat ini, penggunaan produk herbal telah menjadi pilihan utama bagi manusia di seluruh dunia karena menyembuhkan pengobatan tanpa efek samping. Organisasi Kesehatan dunia (WHO) juga merekomendasikan dan menyarankan penggunaan obat-obatan tradisional untuk mengobati berbagai penyakit, akan tetapi aspek keamanan penggunaan obat tradisional haruslah diutamakan dalam pemilihan obat-obatan tradisional (WHO, 2000).

Salah satu tanaman baru yang banyak digunakan masyarakat untuk menangani penyakit ginjal dan pencegahannya adalah tumbuhan *Vernonia amygdalina* Del. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa *Vernonia amygdalina* mampu mendetoksifikasi tubuh karena sifat antioksidannya sehingga melindungi organ-organ penting seperti hati, ginjal, jantung, pancreas dan lain-lain (Owolabi *et al*, 2008). Daun *Vernonia amygdalina* telah lama ditemukan berguna dalam pengobatan tradisional sebagai antimalaria, antimikroba, anthelmintik, antikanker (Akah *et al*, 2009; Ghamba *et al*, 2014), efektif untuk menurunkan berat badan (Obesitas), menurunkan kadar lemak dan kolesterol yang tinggi serta pengobatan terhadap penyakit hati seperti perlemakan hati, sirosis hati, keracunan hati serta intoleransi glukosa yang terkait dengan obesitas (Atangwho *et al*, 2012). Kandungan yang kaya dengan flavonoid pada daun *Vernonia amygdalina* dapat merangsang sekresi insulin sehingga sangat efektif untuk pengobatan terhadap penyakit Diabetes mellitus (Suryati *et al*, 2016). Saat ini, diabetes dan hipertensi telah menjadi penyebab ESRD paling umum di masyarakat maju dan berkembang. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di AS, diabetes dan hipertensi bertanggung jawab atas lebih dari 50% kasus ESRD, USRDS: The United States Renal Data System (2009), dan dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Khuzestan, Iran, diabetes adalah penyebab paling umum penyakit dan glomerulonephritis, dan bertanggung jawab atas sekitar 10% kasus (Einollahi, 2012; Rahimi *et al*, 2013; Nasri dan Kopaei, 2015).

Berdasarkan latar belakang Obat-obat kemoterapi selalu menyebabkan organotoksisitas 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 daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) dengan zat gizi yang terkandung memiliki efek antioksidan yang mampu melindungi tubuh (organoprotektif), maka peneliti terdorong untuk melakukan uji terhadap aktivitas pancreoprotektif ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) terhadap

hewan percobaan dengan mengukur parameter biokimia kadar gula darah puasa (KGD puasa), kadar gula darah 2 jam *post prandial* (KGD 2 jamPP), dan HbA1c serta melakukan studi histopatologi pankreas hewan percobaan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan rumusan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) memiliki aktivitas sebagai pancreoprotektor.
2. Berapakah dosis efektif daun Afrika (EEDA) yang mempunyai aktivitas pancreoprotektor.
3. Apakah ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) dapat menurunkan KGD puasa, 2 jam *post prandial* dan HbA1c, pada tikus jantan yang diinduksi *Doxorubicin*.
4. Apakah ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) dapat menunjukkan gambaran histologi pankreas yang lebih bagus dibandingkan kelompok control positif (Vit C) pada tikus yang diinduksi *Doxorubicin*.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk skrining fitokimia ekstrak etanol daun afrika (EEDA).
2. Untuk mengetahui kadar gula darah puasa dan kadar gula darah setelah penginduksian *doxorubicin*.
3. Untuk mengetahui kadar gula darah normal dan kadar gula darah setelah penginduksian *Doxorubicin* 5 mg/kgBB setelah dipuasakan 18 jam.
4. Untuk mengetahui kadar gula darah setelah pemberian *Doxorubicin* hari 1, 5, 10, 15 dan 20 serta pemberian ekstrak etanol daun afrika hari pertama hingga hari ke 20.
5. Untuk mengetahui kadar HbA1c pada tikus jantan yang diinduksi *doxorubicin*.
6. Untuk mengetahui histopatologi pancreas pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Doxorubicin* dan di eri ekstrak etanol daun afrika.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dalam penelitian ini adalah:

1. Manfaat penelitian ini adalah untuk memperoleh informasi tentang pengaruh Ekstrak Etanol Daun Afrika (EEDA) terhadap kadar serum HbA1c.
 2. Pengembangan Ekstrak Etanol Daun Afrika (EEDA) menjadi salah satu sediaan herbal terstandart dengan efek pankreoprotektif.
 3. Menambah inventaris tanaman bat yang berkasiat sebagai pankreoprotektif.
- Untuk mengetahui kandungan gizi EEDA serta dosis efektif untuk mengurangi kadar serum HbA1c.