

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jantung adalah organ utama dalam sistem peredaran darah, struktur yang terutama bertanggung jawab untuk memberikan sirkulasi darah dan transportasi nutrisi di semua bagian tubuh. Tugas terus menerus ini mengangkat peran jantung sebagai organ vital yang operasi normalnya secara konstan diperlukan. Penyakit penyakit kanker dan kardiovaskular 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 pertumbuhan 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 kardiotoksisitas terkait pengobatan dengan obat-obat antikanker berikutnya (Koene *et al*, 2016).

Kardiotoksisitas 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 kardiotoksisitas 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 kardiotoksis 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 kardiotoxikitas yang berpotensi mematikan dan tergantung dosis yang muncul dalam waktu singkat setelah pengobatan membatasi penggunaan *doxorubicin* pada pasien kanker. Meskipun mekanisme kardiotoxikitas yang diinduksi radikal bebas dan produksi berlebihan spesies oksigen reaktif merupakan pendorong utama toksisitasnya (Kim *et al*, 2017). Ketika sel berada di bawah tekanan, mereka menghasilkan radikal bebas seperti spesies oksigen reaktif (ROS=*Reactive oxygen species*) dan spesies nitrogen reaktif (RNS=*Reactive nitrogen species*) yang merusak sel dalam banyak cara seperti peroksidasi lipid (LPO=*Lipid peroxidation*), denaturasi protein, dan kerusakan DNA. *Nitric oxide* (NO) adalah mediator penting dari banyak fungsi fisiologis dan perannya dalam proses inflamasi semakin dikenal (Middha *et al*, 2015). Antioksidan alami memiliki peran penting dalam melindungi sel terhadap kerusakan oleh ROS / RNS, yang dapat menyebabkan beberapa kesengsaraan seperti peradangan dan diabetes, dan merupakan senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas di dalam tubuh manusia. Enzim-enzim seperti superoksida dismutase (SOD), glutathione dan katalase merupakan antioksidan alami yang terdapat pada tubuh manusia. Pertumbuhan radikal bebas atau spesi reaktif yang melebihi kapasitas antioksidan di dalam tubuh akan meningkatkan resiko timbulnya berbagai penyakit regeneratif seperti kanker, jantung, katarak, penuaan dini dan lain-lain. Oleh karena itu, selain mengandalkan antioksidan dari dalam tubuh, manusia juga membutuhkan antioksidan dari luar tubuh untuk mencapai keseimbangan. Sumber-sumber antioksidan dapat berasal dari bahan yang diperoleh dari laut dan tanaman yang tumbuh di darat (Suzery *et al*, 2015).

Menemukan cara untuk memprediksi dan mencegah penyakit 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 coroner (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 C merupakan antioksidan yang dapat mengurangi efek kerusakan jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas sehingga vitamin C bermanfaat pada pengobatan penyakit saraf, kardiovaskular, dan penyakit ganas seperti tumor dan kanker. Efek kardioprotektif Vitamin C adalah dengan melindungi sel dari radikal bebas atau stress oksidatif. Fungsi pleiotropik vitamin C 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 hidrosilase yang terlibat dalam biosintesis karnitin, sebuah molekul yang dibutuhkan untuk pengangkutan asam lemak ke dalam mitokondria untuk generasi dan energy metabolisme (Carr dan Maggini, 2017).

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 hati 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).

Berdasarkan latar belakang penyakit kanker yang insidennya meningkat terus setiap tahunnya, obat-obat kemoterapi selalu menyebabkan toksisitas sitostatik seperti kardiotoksisitas, dan kandungan anti oksidan yang tinggi pada daun afrika (*Vernonia amygdalina*) menurut beberapa penelitian mampu bertindak sebagai sitoprotektan, maka peneliti ingin membuktikan kemampuan kardioprotektif dengan ekstrak etanol daun afrika (EEDA) dengan mengamati perubahan pada parameter biokimia CK-MB (*Creatine kinase*-MB) dan LDH (*Lactate dehydrogenase*) sebagai biomarker dan melakukan pemeriksaan histopatologi jaringan jantung untuk melihat perubahan yang terjadi pada kelompok hewan uji.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah

1. Apakah EEDA dapat menurunkan kadar CK-MB dan LDH pada tikus kardiotoksik yang diinduksi *Doxorubicin*.
2. Apakah EEDA dapat memperbaiki kerusakan jaringan jantung tikus setelah diinduksi *Doxorubicin*.
3. Apakah EEDA dapat menunjukkan gambaran histologi jantung yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol positif pada tikus yang diinduksi *doxorubisin*.
4. Berapakah dosis efektif EEDA yang mempunyai aktivitas kardioprotektif
5. Apakah EEDA lebih efektif melindungi jantung dibandingkan dengan kontrol positif (vitamin C).

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan hipotesis di atas, maka tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk skrining fitokimia ekstrak etanol daun afrika (EEDA).
2. Untuk mengetahui pengaruh EEDA terhadap kadar CK-MB dan LDH pada tikus kardiotoksik yang diinduksi *Doxorubicin*.

3. Mengetahui jumlah dosis EEDA yang paling efektif untuk fungsi cardioprotektif.
4. Mengetahui EEDA memiliki aktivitas sebagai cardioprotektif.
5. mengetahui pengaruh EEDA terhadap gambaran histopatologi jantung tikus yang diinduksi *Doxorubicin*.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian di atas, maka manfaat penelitian ini adalah :

1. Untuk memperoleh informasi pengaruh EEDA terhadap kadar CK-MB dan LDH pada tikus kardiotoxik yang diinduksi *Doxorubicin*.
2. Untuk mengetahui kandungan zat gizi EEDA serta dosis efektif untuk perlindungan terhadap jantung.
3. Untuk memperoleh informasi pengaruh EEDA terhadap gambaran histopatologi jantung tikus yang diinduksi *Doxorubicin*.
4. Pengembangan Ekstrak etanol daun afrika (EEDA) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efek cardioprotektif.
5. Menambah inventaris tanaman obat yang berkhasiat sebagai cardioprotektif
6. Menemukan metode dan menambah inventaris tanaman yang mampu sebagai sitoprotektif jaringan terhadap toksisitas sitostatik obat-obat kanker.