

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit tidak menular (NCD) pada saat ini bertanggung jawab atas sebagian besar kematian global, dan kanker diperkirakan menjadi penyebab utama kematian yang mempengaruhi tingkat harapan hidup di setiap negara di dunia pada abad ke-21. Menurut perkiraan dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) 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. 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 menderita kanker. Data tersebut juga menyatakan 1 dari 8 laki-laki dan 1 dari 11 perempuan, meninggal karena penyakit kanker (Kemenkes RI, 2019). 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 propinsi 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. Perawatan ini memiliki efek antitumor yang bisa mengendalikan tumor primer dan metastasis, namun kedua modalitas terapeutik ini dapat menghasilkan toksisitas pada jaringan normal, dan seringkali efek samping yang terjadi lebih besar dari pada manfaat klinis yang didapat, dan memperburuk kualitas hidup pasien (Lamas et al, 2015).

Anthracycline doxorubicin (Dox) adalah zat anti-neoplastik yang sangat efektif, yang berinterkalasi dalam DNA dan menghambat topoisomerase II. Dox adalah salah satu perawatan sistemik yang paling umum untuk mengatasi beberapa kanker pada orang dewasa dan juga anak-anak, termasuk kanker darah dan tumor padat. Namun kemanjuran klinis Dox terhambat oleh efek toksisitasnya, seperti penekanan hematopoietic dan hepatotoksitas, dan yang paling serius adalah kardiomiopati yang mengancam jiwa. Pemberian Dox menghasilkan spesies oksigen reaktif yang menginduksi kerusakan oksidatif seperti peroksidasi lipid, dan hepatotoksitas merupakan salah satu efek yang parah akibat stress oksidatif. Dox juga menghasilkan kelainan seluler drastis di hati, termasuk nekrosis fokal dan fibrosis, atrofi dan edema sinusoidal dan penurunan berat hati, mengurangi jumlah sel kupffer dalam lobulus hati, kerusakan pembuluh darah hati yang disertai peningkatan yang signifikan dalam peroksidasi lipid, serta gangguan fungsi hati. Dox juga secara signifikan meningkatkan apoptosis, yang dievaluasi oleh uji Tunel dan caspase 3 teraktivasi, dan juga fosforilasi H2AX dalam hati. Saat ini belum ada agen terapeutik spesifik dan efektif untuk menghindari kardio ataupun hepatotoksitas terkait Dox. Dengan demikian, studi senyawa yang dapat meningkatkan indeks terapi kemoterapi dan radioterapi yang tidak memberikan efek samping negative pada jaringan sehat tanpa mempengaruhi efek anti-neoplastiknya sangat dibutuhkan (King dan Perry, 2001; Lamas et al, 2015).

Hati adalah organ padat terbesar, kelenjar terbesar dan salah satu organ paling vital yang berfungsi sebagai pusat metabolisme nutrisi dan ekskresi metabolit limbah. Fungsi utama hati adalah untuk mengontrol aliran dan keamanan zat yang diserap

dari sistem pencernaan sebelum didistribusi ke sistem sirkulasi sistemik. Kehilangan total fungsi hati dapat menyebabkan kematian, hal ini menunjukkan betapa pentingnya fungsi hati. Penelitian ini dilakukan dengan meninjau fisiologi hati dengan tujuan untuk menjaga fungsi hati, menghindari kerusakan hati seperti fibrosis hati, sirosis hepatis, hati berlemak serta mengurangi efek-efek lain yang timbul akibat pemberian obat anti kanker sehingga hati bisa berfungsi optimal dan memberikan kesehatan yang baik. (Ozougwu, 2017).

Hepatotoksitas dikaitkan dengan gangguan fungsi hati, yang disebabkan oleh paparan obat atau factor lain yang dapat merusak dan mengganggu fungsinya. Tes fungsi hati (LFT) yang umum dikerjakan adalah alat skrining yang bermanfaat, yang merupakan salah satu modalitas yang efektif untuk mendeteksi disfungsi dan cedera hati. Namun hati melakukan berbagai fungsi sehingga tidak ada tes tunggal yang cukup untuk memberikan perkiraan lengkap fungsi hati. Sering dokter dihadapkan dengan laporan yang tidak sesuai dengan kondisi klinis pasien dan mereka menghadapi kesulitan dalam menafsirkan LFT. Sehingga perlu diupayakan pemeriksaan lain yang mampu mendeteksi kerusakan hati lebih dini. (Thapa dan Walia, 2007).

Pemberian obat anti neoplastik dapat menyebabkan gangguan atau cedera hati (DILI=*Drug-induced liver injury*) dengan peningkatan signifikan enzim hati dalam serum bersamaan dengan penurunan albumin dan total protein. Juga ditemukan aktifitas enzim antioksidan hati menurun secara signifikan, sementara malondialdehyde meningkat secara signifikan (Aubrecht *et al*, 2013).

Virgin coconut oil (VCO=*Virgin coconut oil*) muncul sebagai minyak kelapa murni yang sangat bermanfaat untuk melindungi organ hati dari obat-obatan terutama obat anti kanker, hal ini terkait dengan kandungan antioksidan alaminya yang kuat. Minyak kelapa juga telah mencapai popularitas di dunia makanan kesehatan karena banyaknya manfaatnya bagi kesehatan yang semakin terbukti, termasuk perawatan kulit dan rambut, menghilangkan stres, menurunkan berat badan, menurunkan kadar kolesterol dan lemak darah, efek imunomodulator, menjaga kestabilan tekanan darah, gangguan sirkulasi dan penyakit *alzheimer*, bersifat antiinflamasi, analgetik dan antipiretik dan bisa dipakai pada pengobatan topical pada luka bakar ringan seperti *sun burn* hingga luka bakar derajat dua (Arumugam *et al*, 2014). (Famurewa *et al*, 2017).

Pada dasarnya ada dua macam minyak kelapa: VCO dan minyak kelapa biasa (*refined, bleached, deodorized* = RBD). VCO dan minyak kelapa biasa keduanya mengandung asam lemak rantai sedang (*Medium Chain Fatty Acid* = MCFA) yang bermanfaat. Namun VCO mempunyai manfaat tambahan karena lebih sedikitnya proses pembuatan yang dilalui sehingga masih mengandung lebih banyak fitonutrien.

Minyak kelapa mengandung 90% lemak jenuh, dengan 60% merupakan lemak berantai sedang, yang secara uji klinis dapat dibuktikan bermanfaat bagi kesehatan secara signifikan. Tiga asam lemak rantai menengah yang berharga dalam lemak kelapa adalah *lauric acid* (C12:O), *Capric acid* (C10:O) dan *Caprylic acid* (C8:O). Produksi asam lemak dan Gliserol dari lemak dan minyak kelapa sangat dibutuhkan oleh industri Oleokimia. (Selverajah *et al*, 2013).

Asam laurat (*Dodecanoic acid*) adalah asam lemak rantai sedang (MCFA, *Medium Chain Fatty Acid-12 carbon*) dalam minyak kelapa yang mudah dicerna, dapat langsung terabsorpsi dan diangkut melalui vena portal menuju hati untuk segera terpakai dalam proses metabolisme untuk menghasilkan energi tanpa ditimbun sebagai simpanan lemak tubuh (adiposit). Dengan demikian asam lemak rantai menengah berkontribusi terhadap peningkatan metabolisme basal, sehingga

berguna untuk menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi (sifat Insulinotropik), juga bersifat termogenik yang tidak meningkatkan berat badan. (Arumugam *et al*, 2014).

Kandungan asam laurat yang tinggi (C-12) sebagai asal lemak rantai menengah membantu menghadirkan asam klorida dan asam empedu selama proses pencernaan dan penyerapannya. Oleh sebab itu minyak kelapa dapat membantu dalam penyerapan zat-zat gizi, vitamin dan mineral yang dibutuhkan oleh tubuh.

Asam laurat 12 karbon ini akan dipecah menjadi monolaurin di dalam tubuh. Asam laurat dan monolaurin juga dapat membunuh mikroba seperti bakteri, jamur dan virus serta berfungsi anti parasit. Minyak kelapa juga mengandung sejumlah besar asam lemak rantai pendek seperti asam C6:0, C8:0 dan C10:0 yang juga memiliki efek antimikroba dan antiviral (Satheesh, 2015; Lie *et al*, 2019).

Kandungan polifenol yang tinggi dalam minyak kelapa juga mampu bertahan dalam jaringan dan serum, dengan meningkatkan enzim antioksidan sehingga berfungsi mengikat dan menjebak oksigen reaktif dalam plasma dan cairan interstitial dari dinding pembuluh darah serta mencegah peroksidasi lipid microsomal. (Oseni *et al*, 2017; Lie *et al*, 2019).

Kelebihan *Virgin coconut oil* (VCO) lainnya adalah kandungan sterol, tokol dan asam fenolik yang tinggi yang juga berperan untuk mengurangi proses oksidasi lipid dan LDL secara signifikan, meningkatkan kolesterol HDL, mengurangi produksi endotoksin dan sitokin pro inflamasi dalam tubuh, berfungsi anti trombolitik, anti kanker, membantu mengurangi lemak tubuh, dan juga membantu mengurangi aktivitas biologis kuman-kuman pathogen, virus dan jamur (Subermaniam *et al*, 2014).

Berdasarkan latar belakang VCO yang mempunyai efek anti radikal bebas, maka saya akan mencoba membuktikan efek hepatoprotektif VCO dengan melakukan pemeriksaan antioksidan (SOD=*Superoxide dismutase*) dan parameter stress oksidatif/spesies oksigen reaktif (MDA=*Malondialdehyde*) pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi dengan *doxorubicin*. Serta mengamati kerusakan sel pasca induksi Dox dikonfirmasi dengan pengamatan histologi organ hepar tikus wistar (*Rattus norvegicus*) melalui metode pewarnaan *Hematoxylen-Eosin* (HE).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan rumusan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah pemberian VCO dapat menurunkan nilai konsentrasi MDA dan mempertahankan atau meningkatkan nilai konsentrasi enzim antioksidan SOD dalam jaringan hati.
2. Berapa dosis efektif pemberian VCO untuk menurunkan nilai konsentrasi MDA dan mempertahankan atau meningkatkan nilai konsentrasi enzim antioksidan SOD.

1.3 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Pemberian VCO (*Virgin coconut oil*) dapat menurunkan nilai konsentrasi MDA dan mempertahankan atau meningkatkan nilai konsentrasi enzim antioksidan SOD pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi *doxorubicin*
2. Semua dosis efektif dalam menurunkan kadarkonsentrasi MDA yang tinggi pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi

doxorubicin dan tetap mempertahankan atau meningkatkan nilai enzim antioksidan SOD dalam jaringan hati.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan hipotesis diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui pemberian VCO dapat menurunkan nilai konsentrasi MDA mempertahankan nilai enzim antioksidan dalam batas normal.
2. Berapa dosis efektif pemberian VCO untuk menurunkan nilai konsentrasi MDA dan mempertahankan nilai enzim antioksidan dalam batas normal.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk memperoleh informasi tentang pengaruh VCO (*Virgin coconut oil*) terhadap kadar konsentrasi MDA dan mempresentasikan nilai kapasitas enzim antioksidan pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi *doxorubicin* , serta untuk mengetahui dosis efektif untuk dapat menurunkan kadar MDA dan mempertahankan atau meningkatkan konsentrasi enzim antioksidan SOD