

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Noncommunicable diseases = NCDs atau penyakit tidak menular seperti kanker bertanggung jawab atas sebagian besar kematian global, dan merupakan satu-satunya penghalang terpenting untuk meningkatkan harapan hidup di setiap Negara di dunia pada abad ke-21. Menurut perkiraan WHO (*World health organization*) pada tahun 2015, kanker adalah penyebab kematian pertama sebelum usia 70 tahun di 91 dari 172 negara. *Global map* menampilkan peringkat nasional kanker sebagai penyebab kematian pada usia di bawah 70 tahun pada 2015. Insiden dan mortalitas kanker berkembang pesat di seluruh dunia, ini ada hubungannya dengan factor usia tua dan pertumbuhan populasi, serta perubahan dalam prevalensi dan distribusi factor resiko utama. 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. kanker, beberapa di antaranya terkait dengan perkembangan sosio ekonomi. Data tersebut juga menyatakan 1 dari 8 laki-laki dan 1 dari 11 perempuan meninggal karena kanker (Bray *et al*, 2018). Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia 136.2/100.000 penduduk dan berada pada urutan 8 di Asia tenggara, sedangkan di Asia urutan ke 23 (Kemenkes, 2019).

Terapi dengan kemo dan radiasi 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 (Sukirman *et al*, 2015).

Doxorubicin -antrasiklin 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 neprototoksitas; meskipun efek samping yang paling serius adalah kardiomiopati yang mengancam jiwa. Beberapa mekanisme sitotoksik terlibat dalam pathogenesis kardiotoksisitas yang diinduksi Dox, namun sejumlah besar bukti menunjukkan bahwa stress oksidatif yang diinduksi Dox tetap menjadi landasan, sebagai bukti oleh spesies oksigen reaktif menginduksi kerusakan oksidatif seperti peroksidasi lipid. Selain itu, organotoksitas merupakan sisi umum dan efek yang parah akibat stress oksidatif, serta Dox menghasilkan kelaianan seluler drastis di organ-organ tubuh, termasuk nekrosis fokal, fibrosis, atrofi, edema dan penurunan berat organ-organ tubuh, mengurangi jumlah sel pada organ-organ yang cedera akibat terapi kemo, kerusakan pembuluh darah yang disertai peningkatan yang signifikan dalam peroksidasi lipid, serta gangguan fungsi organ-organ dalam tubuh. Dox juga secara signifikan meningkatkan apoptosis, yang dievaluasi oleh uji Tunel dan caspase 3 teraktivasi, dan juga fosforilasi H2AX dalam organ tubuh. Saat ini belum ada agen terapeutik spesifik dan efektif untuk menghindari organotoksitas terkait Dox. 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).

Ginjal merupakan salah satu organ penting dalam tubuh, yang fungsinya antara lain mengatur tekanan darah, mencegah tubuh kekurangan darah dengan memproduksi sel darah

merah, menghasilkan vitamin D3 untuk kebutuhan tulang, mengatur tekanan osmotik dalam tubuh dengan mengatur cairan dan keseimbangan elektrolit, homeostasis (mengatur keseimbangan asam basa), fungsi ekskresi (yaitu membuang limbah metabolisme tubuh dalam bentuk urea, kreatinin, asam urat; membuang racun dari obat dan narkoba), fungsi reabsorpsi selektif (glukosa, asam amino, air dan elektrolit dan lain-lain secara selektif diserap kembali dalam tubulus ginjal) (Karki, 2017).

Beberapa mekanisme sitotoksik terlibat dalam pathogenesis nephrotoksitas 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 sistem renin-angiotensin (RAS), telah dilaporkan memiliki peran penting dalam pathogenesis beberapa cedera kardiovaskular dan ginjal (Rashikh *et al*, 2012). Selain itu, nephrotoksitas 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 organotoksitas 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 (Lie *et al*, 2019).

Obat alami sangat membantu dalam mempertahankan homeostasis. 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).

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).

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 berbagai macam penyakit 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).

Berdasarkan latar belakang obat kemoterapi seperti athracyclin yang menyebabkan nephrotoksisitas, dan kandungan antioksidan pada daun Afrika yang sangat bermanfaat bagi kesehatan manusia, saya akan mencoba membuktikan efek nephroprotektif ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) 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*.

Rumusan Masalah

Berdasarkan rumusan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah pemberian ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) dapat menurunkan kadar serum ureum, creatinine, asam urat dan *creatinine clearance* pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi *Doxorubicin*.
2. Berapakah dosis efektif pemberian ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) untuk dapat menurunkan kadar serum ureum, creatinine, asam urat dan *creatinine clearance* pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi *Doxorubicin*.
3. Apakah pemberian ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) dapat mempertahankan gambaran histologis ginjal yang normal pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *Doxorubicin*.
4. Apakah EEDA lebih efektif melindungi ginjal dibandingkan dengan control positif (Vitamin C).

Tujuan Penelitian

1. Untuk skrining fitokimia ekstrak etanol daun afrika (EEDA).
2. Untuk mengetahui apakah pemberian ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) dapat menurunkan kadar serum ureum, creatinine, asam urat dan *creatinine clearance* pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi *Doxorubicin*.
3. Untuk mengetahui dosis efektif pemberian ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) untuk dapat menurunkan kadar serum ureum, creatinine, asam urat dan *creatinine clearance* pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi *Doxorubicin*.
4. Untuk mengetahui pengaruh pemberian EEDA terhadap gambaran histologi ginjal tikus yang diinduksi *Doxorubicin*.

Manfaat Penelitian

1. Untuk menambah inventaris tanaman obat yang berkhasiat sebagai nephroprotektif.
2. Untuk memperoleh informasi tentang pengaruh ekstrak etanol daun Afrika (EEDA) terhadap kadar serum ureum, creatinine, asam urat dan *creatinine clearance* pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi *doxorubicin*.
3. Untuk mengetahui dosis efektif untuk dapat mengurangi kadar serum ureum, creatinine, asam urat dan *creatinine clearance*.
4. Untuk mengetahui kandungan zat gizi EEDA serta dosis efektif untuk mengurangi kadar serum faal ginjal setelah terinduksi *doxorubicin*.