

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia kedokteran. Kanker rongga mulut adalah salah satu dari 25 jenis kanker yang dipresentasikan dalam 40 negara Uni Eropa PBB (Ferlay *et al.*, 2013). Secara global, kanker rongga mulut merupakan salah satu dari 10 besar kasus kanker yang sering terjadi (Anis dan Gaballah, 2013). Sebanyak 90% jenis kanker rongga mulut merupakan karsinoma sel squamosa (KSS) dengan angka prevalensi 300.000 kasus yang terdiagnosis setiap tahunnya di seluruh dunia (Rivera, 2012). Bagian yang paling sering mengalami keganasan rongga mulut adalah lidah. Sebanyak 45% dari seluruh insidensi kanker lidah terjadi pada bagian posterior dan samping lidah (Regezi *et al.*, 2008).

Kemoterapi menjadi salah satu terapi kanker yang banyak dilakukan selain tindakan pembedahan dan radiasi. Obat kemoterapi yang digunakan untuk terapi kanker tidak menyerang secara spesifik pada sel kanker tetapi juga pada sel normal, sehingga dinilai kurang efektif. Dewasa ini, telah dilakukan berbagai penelitian oleh para peneliti untuk menanggulangi masalah tersebut. Salah satunya adalah penggunaan senyawa kemoprevensi nontoksik yang dikombinasikan dengan obat kemoterapi. Kombinasi senyawa dan obat tersebut diharapkan dapat meningkatkan

keefektifan serta menurunkan dosis obat kemoterapi (Jenie dan Meiyanto, 2009).

Berbagai usaha terus dilakukan untuk mencapai tujuan tersebut. Sebagai manusia hendaknya kita tidak berhenti berusaha dan selalu mencoba. Seperti yang difirmankan Allah SWT dalam Qur'an surat Ar-Raad ayat 11 :

لَهُ مُعَقَّبَاتٌ مِّن بَيْنِ يَدَيْهِ وَمِنْ خَلْفِهِ يَحْفَظُونَهُ مِنْ أَمْرِ اللَّهِ إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ وَإِذَا أَرَادَ اللَّهُ بِقَوْمٍ سُوءًا فَلَا مَرَدَّ لَهُ وَمَا لَهُمْ مِّن دُونِهِ مِن وَالٍ

"Bagi manusia ada malaikat-malaikat yang selalu mengikutinya bergiliran, di muka dan di belakangnya, mereka menjaganya atas perintah Allah. Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri. Dan apabila Allah menghendaki keburukan terhadap sesuatu kaum, maka tak ada yang dapat menolaknya; dan sekali-kali tak ada pelindung bagi mereka selain Dia" (Q.S. 13:11).

Doxorubicin merupakan obat kemoterapi dari golongan *anthracycline* yang paling banyak digunakan secara luas namun dapat menimbulkan toksisitas terhadap sel jantung. Toksisitas yang ditimbulkan dapat memicu terjadi gagal jantung *irreversible*. Produksi berbagai jenis oksigen reaktif, ketidakseimbangan kalsium, kerusakan mitokondria dan apoptosis sel dipertimbangkan sebagai pemicu kondisi toksis pada jantung akibat *Doxorubicin* (Oliveira *et al.*, 2013). *Reactive oxygen spesies* (ROS) yang dihasilkan oleh *Doxorubicin* berperan dalam perkembangan toksisitas sel

jantung (Kaiserova *et al.*, 2007). Selain itu, akumulasi zat besi yang berada dalam mitokondria sel jantung memediasi toksisitas jantung oleh pengobatan dengan *Doxorubicin* (Ichikawa *et al.*, 2015).

Tumbuhan herbal banyak ditemukan di Indonesia yang merupakan negara *megabiodiversity*. Sebagian besar tumbuhan herbal yang tumbuh di Indonesia dipercaya memiliki khasiat sebagai bahan alternatif pengobatan berbagai penyakit. Petai menjadi salah satu tanaman herbal yang dipercaya mampu menjadi salah satu obat khususnya untuk penyakit kanker.

Petai (*Parkia speciosa*) merupakan salah satu tumbuhan obat yang telah diketahui memiliki khasiat sebagai antioksidan terutama pada bijinya dan sering digunakan masyarakat untuk dikonsumsi, baik dalam kondisi segar maupun diolah bersama bahan pangan lainnya. Masyarakat percaya petai memiliki khasiat obat untuk menyembuhkan penyakit hati (hepatalgia), edema (oedema), radang ginjal (nefritis), diabetes, kolera, cacingan dan kanker (Rahman *et al.*, 2011). Kemampuan antikanker yang dimiliki oleh petai diduga karena kandungan senyawa antioksidan seperti alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid (Mahardika, 2013). Flavonoid memiliki peran penting dalam melawan toksisitas khususnya pada sel jantung akibat induksi *Doxorubicin*. Sifat antioksidan dan *iron chelating agent* yang dimiliki flavonoid melindungi sel jantung terhadap toksisitas yang diakibatkan oleh *Doxorubicin* (Kaiserova *et al.*, 2007). Adanya kandungan senyawa tersebut mendorong peneliti untuk melakukan penelitian terhadap kemampuan petai untuk mengurangi

toksistas sel jantung yang dilihat melalui struktur jaringan jantung dengan perwarnaan HE.

A. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka timbul permasalahan apakah efek ko-kemoterapi ekstrak biji petai (*Parkia speciosa*) dengan *Doxorubicin* mengurangi toksistas sel jantung tikus (*Sprague dawley*) model kanker lidah?

B. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui efek ko-kemoterapi ekstrak biji petai (*Parkia speciosa*) dengan *Doxorubicin* terhadap toksistas sel jantung pada lidah tikus (*Sprague dawley*) model kanker lidah.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui pertumbuhan lesi kanker pada lidah tikus yang terpapar *4-Nitroquinoline-1-Oxide* (4-NQO).
- b. Mengetahui toksistas sel jantung akibat obat kemoterapi *Doxorubicin*.
- c. Mengetahui dosis yang efektif ekstrak etanol biji petai untuk mengurangi toksistas sel jantung akibat obat kemoterapi *Doxorubicin*.

C. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat untuk :

1. Membuktikan bahwa kandungan flavonoid dalam petai sebagai ko-kemoterapi dapat mengurangi toksisitas sel jantung yang ditimbulkan oleh obat kemoterapi yaitu *Doxorubicin*.
2. Memberikan suatu alternatif ko-kemoterapi sebagai proteksi terhadap efek samping dari agen kemoterapi.
3. Memperkenalkan tanaman petai yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan sebagai tanaman khas Indonesia secara global.
4. Menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut agar bermanfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan.

D. Keaslian Penelitian

Sampai sejauh ini, penelitian tentang berbagai tanaman herbal maupun obat yang dimodifikasi telah dilakukan. Penelitian ekstrak biji petai (*Parkia speciosa*) sebagai ko-kemoterapi terhadap toksisitas *Doxorubicin* pada hewan coba model kanker lidah belum pernah dilakukan sebelumnya.

Beberapa penelitian sebelumnya yang berhubungan dengan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Penelitian oleh Hole pada tahun 2014 dengan judul *Diazoxide Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in The Rat*. Penelitian ini dilaksanakan di Bergen, Norwegia. Hasil penelitian menyatakan bahwa pemberian *diazoxide* mengurangi penurunan kerja ventrikel kiri jantung dan pembentukan radikal bebas oleh *Doxorubicin*. Subyek dalam penelitian ini adalah tikus wistar yang diberi perlakuan dengan *diazoxide* dan *5-hydroxydecanoate* sebagai variabel pengaruhnya.

Subyek penelitian tidak diberi paparan karsinogen sebelum mendapat perlakuan *Doxorubicin*. Pada pengamatan, ada 2 hal yang dinilai yaitu histologi jaringan otot jantung dan fungsi kerja jantung. Subyek, perlakuan, dan metode pengamatan membedakan penelitian ini dengan penelitian yang akan dilakukan.

2. Penelitian oleh Swamy dan kawan-kawan pada tahun 2012 dengan judul *Cardioprotective Effect of Curcumin Against Doxorubicin-Induced Myocardial Toxicity in Albino Rat*. Penelitian dilaksanakan di Hubli, India. Hasil dari penelitian menyatakan bahwa pemberian *curcumin* secara signifikan memberikan perlindungan terhadap kardiotosisitas yang ditimbulkan oleh *Doxorubicin*. Dalam penelitian ini subyek yang digunakan adalah tikus albino yang tidak diberi paparan karsinogen. Variabel pengaruh dalam penelitian ini adalah *curcumin*. Terdapat 3 hal yang diamati dalam penelitian ini, yaitu histologi jaringan otot jantung, *cardiac biomarker enzymes* dan endogenous antioxidants. Subyek, variable pengaruh, dan metode pengamatan membedakan penelitian ini dengan penelitian yang akan dilakukan.
3. Penelitian oleh Kasianningsih pada tahun 2011 dengan judul *Immunostimulatory Agent Reducing Side Effect of Doxorubicin in Sprague dawley Rats*. Penelitian dilaksanakan di Yogyakarta, Indonesia. Hasil penelitian menyatakan bahwa ekstrak etanol daun jombang memiliki aktifitas imunostimulator dan berpotensi sebagai

agen ko-kemoterapi. Penelitian ini meneliti salah satu efek *Doxorubicin* yaitu *immunosuppressive*. Subyek dalam penelitian ini tidak diberi paparan karsinogen. Dalam pengamatan, jumlah sel imun seperti neutrofil, leukosit dan limfosit dianalisis menggunakan *hematology analyzer*. Perlakuan dan metode pengamatan membedakan penelitian ini dengan penelitian yang akan dilakukan