

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit yang terjadi pada organ ginjal beranekaragam tergantung dari penyebabnya baik lokal ataupun sistemik. Kerusakan yang terjadi bisa mengakibatkan hanya berupa peradangan, obstruksi karena terbentuknya batu di ginjal ataupun tumor ginjal yang pada akhirnya dapat menyebabkan kegagalan organ ginjal dalam menjalankan fungsinya atau yang sering disebut gangguan ginjal akut bahkan sampai gagal ginjal kronik (Sudoyo dkk., 2009). Kerusakan yang biasa terjadi umumnya ditandai dengan adanya gangguan ginjal atau nefrotoksisitas yang bisa menyebabkan nekrosis sel tubulus terutama pada tubulus proksimal (Sharma *et al.*, 2012).

Di Indonesia insidensi penyakit ginjal diperkirakan 100 per juta penduduk atau sekitar 20.000 kasus baru dalam setahun. Indonesia sendiri belum memiliki sistem registrasi yang lengkap dibidang penyakit ginjal. Selain itu, mahalnya tindakan hemodialisis masih merupakan masalah besar dan di luar jangkauan sistem kesehatan. Sebagian besar pasien penyakit ginjal datang mencari pertolongan dalam keadaan terlambat dan pada stadium tidak dapat

pulih. Hal ini disebabkan karena penyakit ginjal pada stadium awal umumnya tidak bergejala (Pahlevi & Bachtiar, 2013).

Akhir-akhir ini masyarakat banyak melirik pengobatan tradisional dengan menggunakan bahan baku tanaman herbal sebagai alternatif untuk mencegah maupun menanggulangi berbagai keluhan penyakit yang terjadi pada ginjal. Salah satu contoh tanaman tradisional yang digunakan untuk mengobati penyakit adalah tanaman sirsak (Haryati, 2005).

Tanaman sirsak (*Annona muricata Linn*) banyak digunakan sebagai tanaman obat, karena tanaman ini memiliki berbagai khasiat dan digunakan sebagai obat dalam penyembuhan maupun pencegahan penyakit (Flora, 2008). Secara turun temurun, sirsak telah digunakan oleh sebagian masyarakat Indonesia untuk mengobati beberapa penyakit. Masyarakat di daerah Sunda (Jawa Barat) menggunakan buah sirsak yang masih muda untuk obat penurunan tekanan darah tinggi. Selain itu, masyarakat di Aceh menggunakan buah sirsak sebagai obat penyakit hepatitis dan daunnya sebagai obat batuk (Mardiana & Ratnasari, 2013).

Manfaat dari tanaman sirsak tidak hanya pada daging buahnya saja, melainkan hampir semua bagian dari tanaman sirsak. Mulai dari daunnya yang telah terbukti mengobati kanker, abses, arthritis dan cacangan, hingga akarnya yang dapat dimanfaatkan untuk obat penenang. Berbagai macam kandungan yang ada pada tanaman sirsak yaitu pada daun (*acetogenin*, *annocatalin*, *annohexocin*, *annonacin*, *annomuricin*, *annomurine*, *anonol*,

caclourine, gentisic acid, gigantetronin, linoleic acid, dan muricapentocin), daging buah (*annonaine* dan *asimilobine*), biji sirsak (*anomuricin, annonacin, anomurine, atherospermine, caclourine, cohibin, panatellin, xylomaticin, reticuline, sabadelin, solamin*), kulit batang sirsak (*atherospermine, murin, muricine, solamine, reticuline*), akar sirsak (*annocatacin, annomonicin, annomontacin, annonacin, anomuricatin, cohibin, muracin, muricetanol, muricatin*) (Widyaningrum, 2011).

Annonaceous acetogenin merupakan kandungan penting dalam tanaman sirsak dan paling banyak terdapat dalam daun dan batang sirsak. Senyawa ini berperan penting sebagai antioksidan dan antiinflamasi terhadap sel-sel abnormal pada tubuh (Wahyuningsih, 2010). Penelitian pertama mengenai sifat sitotoksik *acetogenin* dilakukan oleh Universitas Purdue, West Lafayette, Indiana, Amerika Serikat. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil sebanyak 20 tes laboratorium menemukan bahwa daun dan batang sirsak (*Annona muricata Linn*) memiliki sitotoksitas terhadap sel kanker (Zuhud, 2011). Penelitian lain yang membuktikan khasiat kandungan *acetogenin* yakni Rieser MJ, Fang XP dan McLaughlin, peneliti di AgrEvo Research Center, Carolina Utara, Amerika Serikat, bahwa daun sirsak membunuh sel-sel kanker usus besar hingga 10.000 kali lebih kuat dibanding *adriamycin* dan kemoterapi (Widyaningrum, 2011).

Selain kandungan *acetogenin* yang bersifat antioksidan, juga terdapat kandungan senyawa *flavonoid*. *Flavonoid* termasuk senyawa *fenolik* alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. *Flavonoid* merupakan sekelompok besar antioksidan dan juga antiinflamasi bernama *polifenol* yang terdiri atas *antosianidin*, *biflavan*, *katekin*, *flavanon*, *flavon*, dan *flavanolol* (Wientarsih dkk., 2012).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih galur *Sprague dawley* yang diinduksi 7,12-*Dimethylbenz[]anthracene* (DMBA).

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- A. Apakah pemberian ekstrak etanol daun sirsak dapat menghambat kerusakan ginjal tikus putih galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA?
- B. Apakah dengan peningkatan dosis ekstrak etanol daun sirsak dapat menurunkan tingkat kerusakan ginjal tikus putih galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA?

1.3 Tujuan Penelitian

- A. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak dalam menghambat kerusakan ginjal tikus putih galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.
- B. Mengetahui pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol daun sirsak terhadap tingkat kerusakan ginjal tikus putih galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah:

A. Manfaat bagi peneliti

Penelitian ini sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti.

B. Bagi ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek kemopreventif ekstrak etanol daun sirsak terhadap ginjal tikus putih galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.

C. Manfaat bagi masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek daun sirsak terhadap ginjal.

D. Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung (FK Unila)

Meningkatkan iklim penelitian dibidang *agromedicine* sehingga dapat menunjang pencapaian visi FK Unila 2025 sebagai fakultas kedokteran sepuluh terbaik di Indonesia pada tahun 2025 dengan kekhususan *agromedicine*.

E. Bagi peneliti lain

Dapat dijadikan bahan acuan untuk dilakukannya penelitian yang serupa yang berkaitan dengan efek daun sirsak.

1.5 Kerangka Penelitian

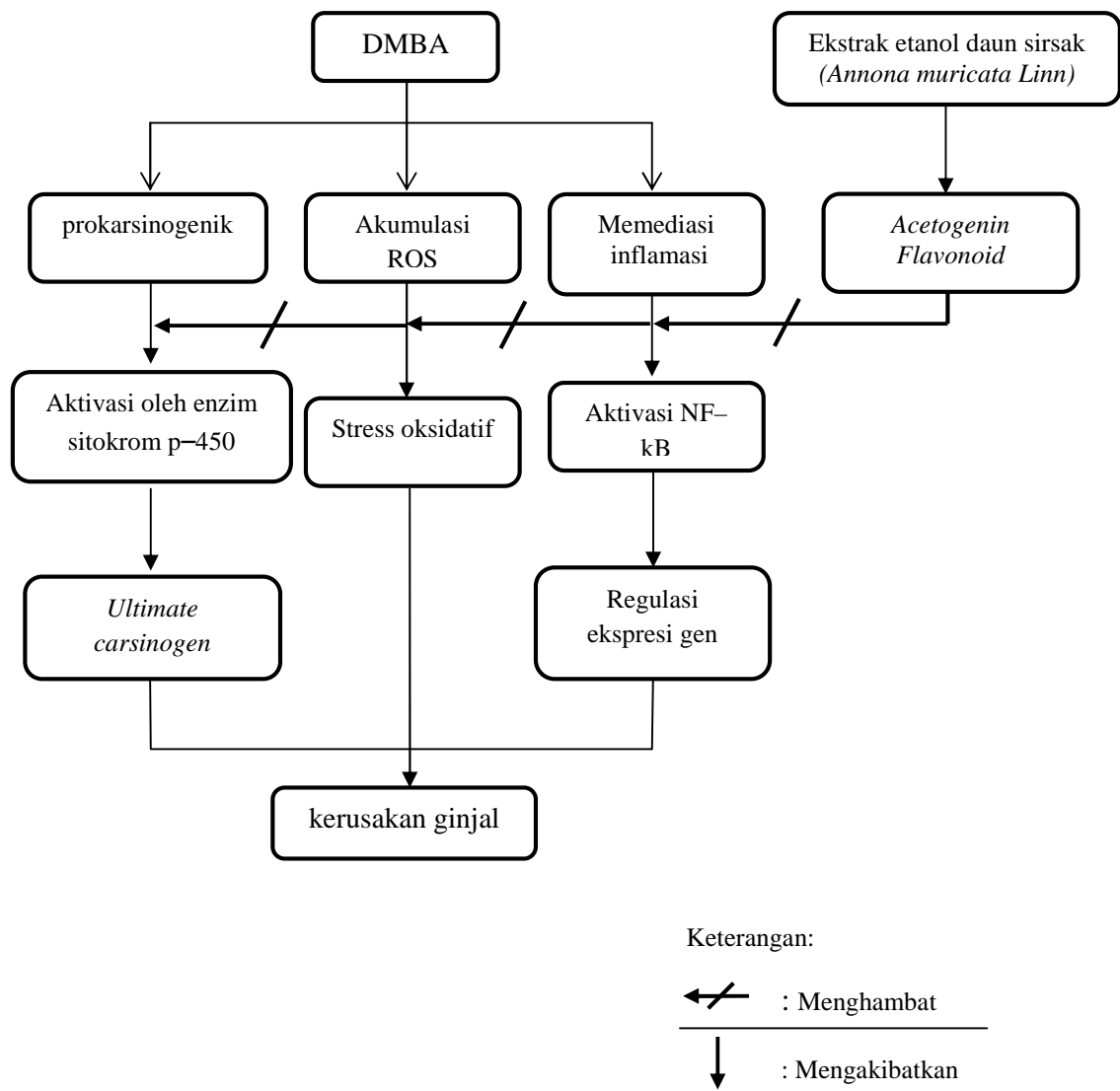
1.5.1 Kerangka Teori

Annonacin acetogenin adalah salah satu kandungan dari daun sirsak yang bersifat inhibitor kompleks *nikotinamida adenosine dinukleotida hidrogen (NADH)-ubiquinone oxidoreductase* (kompleks I) pada sistem transpor elektron mamalia dan serangga. Apabila senyawa ini kontak atau masuk ke dalam tubuh maka akan menghalangi ikatan enzim NADH dengan sitokrom *c-reduktase* dan sitokrom kompleks sub unit I yang berada di dalam mitokondria. Hal ini akan menonaktifkan kemampuan sel untuk menghasilkan *adenotrifosfat* (ATP) melalui jalur oksidatif. Akhirnya memaksa sel ke apoptosis atau nekrosis (Amelia dkk., 2012).

Senyawa *fenolik* yang berasal dari *flavonoid* daun sirsak ini bersifat antiinflamasi yang poten. Salah satu mekanismenya adalah inhibisi enzim golongan *eicosanoid* terutama *phospholipase A₂* (PLA₂), *cyclooxygenase* (COX), *lipooxygenase* (LOX) dan *nitric oxide synthase* (NOS) yang akan mengakibatkan penurunan prostaglandin dan leukotrien (Kim *et al.*, 2004)

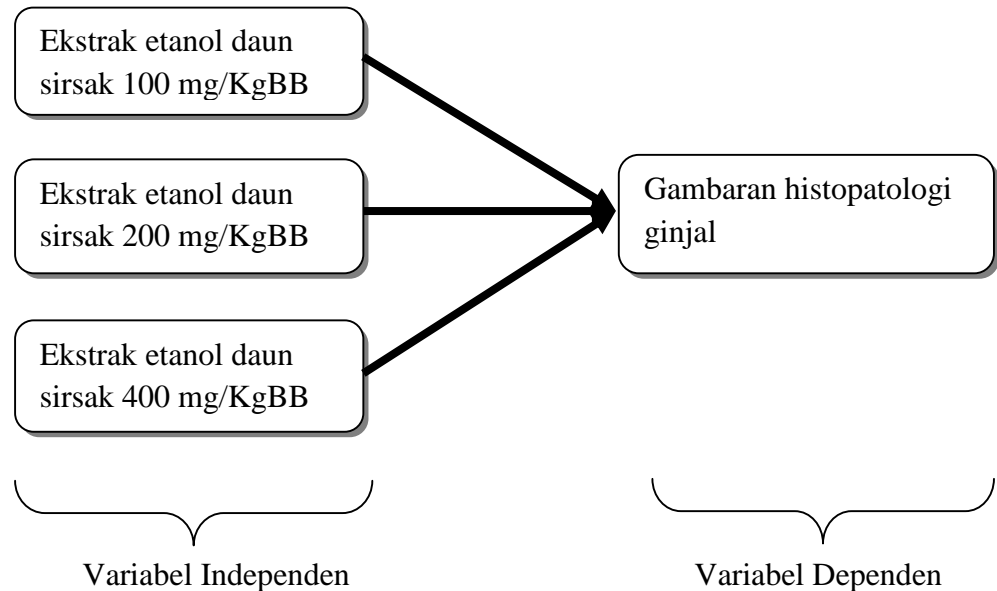
Pada ginjal DMBA menyebabkan nefrotoksisitas dengan adanya nekrosis pada tubulus ginjal dan proteinuria. 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene merupakan senyawa prokarsinogen dari DMBA yang bertindak sebagai karsinogen potensial dengan menghasilkan berbagai zat metabolik reaktif yang menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan jaringan (Sharma *et al.*, 2012).

7,12-Dimethylbenz[*a*]anthracene menyebabkan terjadinya kerusakan sel epitel dan terjadi dilatasi dari tubulus ginjal. Hasil ini menunjukkan bahwa ginjal merupakan organ yang menjadi target dari toksisitas DMBA, setelah payudara, kulit dan hati. Sel-sel tubulus proksimal dan kapsul bowman lebih sensitif terhadap DMBA dibanding bagian dari ginjal yang lainnya. Hal ini disebabkan karena tubulus proksimal merupakan bagian utama dari ginjal yang berfungsi sebagai reabsorpsi dan transport aktif. Banyak penelitian yang menyebutkan bahwa DMBA juga menyebabkan peningkatan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan atau kematian sel (Sharma *et al.*, 2012).



Gambar 1. Kerangka teori induksi DMBA dan kerja Ekstrak etanol daun sirsak

1.5.2 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep ekstrak etanol daun sirsak terhadap gambaran histopatologi ginjal.

1.6 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah

- A. Pemberian ekstrak etanol daun sirsak dapat menghambat kerusakan ginjal tikus putih galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.
- B. Pemberian perbedaan dosis ekstrak etanol daun sirsak dapat menurunkan tingkat kerusakan ginjal tikus putih galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.