

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Enzim SGOT dan SGPT adalah enzim golongan aminotransferase yang terdapat dalam hepar dalam jumlah yang besar. Saat terjadi kerusakan pada membran sel hepar, enzim SGOT dan SGPT akan keluar dari sel hepar menuju aliran darah sehingga kadar SGOT dan SGPT dalam darah meningkat. Peningkatan enzim SGOT dan SGPT dalam darah inilah yang menjadikan enzim-enzim ini sebagai salah satu indikator kerusakan hepar.¹

Hepar memiliki peran penting dalam proses metabolisme dan detoksifikasi setiap obat dan bahan-bahan asing yang masuk ke dalam tubuh. Oleh karena itu, hepar seringkali terpapar bahan-bahan asing yang dapat bersifat toksik sehingga hepar sangat rentan untuk mengalami kerusakan atau jejas.

Kejadian jejas hepar imbas obat jarang terjadi namun dapat berakibat fatal.² Kasus kerusakan hepar imbas obat diperkirakan berkisar antara 10 dan 15 per 10.000 sampai 100.000 orang yang mengonsumsi obat tiap tahunnya. Jejas hepar imbas obat menempati prosentase 10% dari semua kasus hepatitis akut dan merupakan penyebab tertinggi dari gagal hati akut.³ Sebuah studi di Amerika Serikat menyatakan bahwa jejas hati imbas obat ini dapat berujung pada transplantasi hati, bahkan sampai kematian.⁴ Penyebab jejas hepar imbas obat adalah obat-obat sintetis, seperti obat antiinflamasi non steroid dan antibiotik (87,8%), dan obat herbal (12,2%).⁵

Obat-obatan herbal sudah digunakan secara luas oleh masyarakat di Indonesia, salah satunya daun *Gynura divaricata*, atau yang lebih dikenal dengan daun dewa, yaitu tanaman yang sudah lama dipercaya masyarakat dapat digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit, seperti kanker, stroke, rematik, diabetes, hipertensi, hingga wasir.⁶ Tanaman ini paling banyak digunakan masyarakat untuk mengobati kanker. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa daun dewa mengandung senyawa-senyawa penting seperti flavonoid, asam fenolat, serebrosida, polisakarida, alkaloid, terpenoid, dan sterol. Senyawa antioksidan yang terkandung dalam daun dewa, yaitu asam fenolik dan flavonoid, tergolong tinggi sehingga daun dewa ini dapat mencegah pembentukan radikal bebas oleh sel kanker dan berujung pada penghambatan karsinogenesis.^{7,8} Oleh sebab itu, daun dewa sudah dipatenkan menjadi salah satu obat herbal untuk persiapan pengobatan dan pencegahan kanker payudara.⁹

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit kanker yang paling berbahaya dengan insidensi dan angka kematian tertinggi. Kanker payudara adalah penyakit yang bersifat ganas akibat tumbuhnya sel kanker yang berasal dari sel-sel di payudara bisa berasal dari kelenjar susu, saluran susu, atau jaringan penunjang seperti lemak dan saraf.¹⁰ Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian pada perempuan di seluruh dunia akibat kasus keganasan.¹¹ Setiap 2 dari 10.000 perempuan di dunia diperkirakan akan menderita kanker payudara setiap tahunnya.¹² Dari data GLOBOCAN (IARC) tahun 2012 dapat diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru (setelah dikontrol oleh umur) tertinggi, yaitu sebesar 43,3%, dan

persentase kematian (setelah dikontrol oleh umur) akibat kanker payudara sebesar 12,9%.¹³

Penanganan terhadap kanker diberikan berdasarkan pada stadium penyakit kanker dari tiap individu. *Guideline* Kementerian Kesehatan mengenai penatalaksanaan kanker payudara menyatakan bahwa terapi yang dapat diberikan terhadap penderita kanker diantaranya adalah melalui pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, dan terapi target, tergantung dari stadium kanker tiap penderita.¹⁴ Dengan adanya isu *back to nature*, penggunaan bahan-bahan alam sebagai obat herbal tradisional cenderung meningkat. Sebuah penelitian pada tahun 2003 berhasil membuktikan pengaruh yang positif dari obat herbal sebagai terapi alternatif dan komplementer.¹⁵ Sampai sekarang ini bahkan masih ada kelompok masyarakat yang beranggapan bahwa penggunaan tanaman obat atau obat herbal tradisional lebih aman dibandingkan obat-obat sintesis karena obat-obatan herbal dipercaya tidak memiliki efek samping sehingga masyarakat seringkali lebih memilih cara-cara pengobatan alternatif dengan menggunakan obat herbal daripada menjalani rencana pengobatan dari dokter. Beberapa tanaman yang biasa digunakan sebagai obat herbal ternyata mengandung zat-zat yang bersifat toksik terhadap organ tubuh manusia. Salah satunya, beberapa tanaman dari genus *Gynura*, termasuk daun dewa (*Gynura divaricata*) diketahui mengandung senyawa yang bersifat toksik terhadap hepar, atau yang sering disebut senyawa hepatotoksik. Pada kenyataannya, setiap obat, termasuk obat herbal, dapat memberikan efek yang buruk apabila penggunaannya kurang tepat, termasuk dari segi dosis, cara, dan waktu pemberian.

Belum ada penelitian mengenai efikasi daun dewa (*Gynura divaricata*) dan standar dosis penggunaan tanaman ini sebagai terapi pada kanker payudara. Penelitian Edy M., *et al.* pada tahun 2007 mengenai daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*), yang merupakan jenis lain dari genus *Gynura*, menunjukkan hasil bahwa ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) dengan dosis 200, 500, dan 750 mg/kgBB yang diberikan selama empat belas hari terbukti dapat menurunkan insidensi tumor payudara, dengan hasil terbaik ditunjukkan pada dosis 750 mg/kgBB yaitu dapat menurunkan insidensi tumor payudara sebesar 60%.¹⁶ Penelitian lain pada tahun 2014 menunjukkan bahwa kandungan flavonoid (senyawa antioksidan) total dari *Gynura divaricata* lebih tinggi dari *Gynura procumbens*.¹⁷ Penelitian-penelitian ini menjadi acuan bagi peneliti untuk meneliti keamanan tanaman daun dewa (*Gynura divaricata*) terhadap hepar dalam kegunaannya untuk terapi kanker payudara pada dosis 750 mg/kgBB dalam pemberian selama empat belas hari terhadap tikus Sprague Dawley betina model kanker payudara, yang merupakan galur tikus yang paling sensitif terhadap kanker payudara.¹⁸

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: “Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun dewa (*Gynura divaricata*) pada kadar SGOT dan SGPT darah tikus Sprague Dawley betina model kanker payudara?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh ekstrak daun dewa (*Gynura divaricata*) terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus Sprague Dawley betina model kanker payudara.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis pengaruh kanker payudara terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus Sprague Dawley betina.
- 2) Menganalisis pengaruh ekstrak daun dewa (*Gynura divaricata*) terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus Sprague Dawley betina model kanker payudara.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1) Menambah pengetahuan peneliti mengenai pengaruh ekstrak daun dewa (*Gynura divaricata*) terhadap kadar SGOT dan SGPT darah tikus Sprague Dawley betina model kanker payudara.
- 2) Memberikan referensi pada klinisi sebagai bahan pertimbangan untuk memberikan daun dewa (*Gynura divaricata*) sebagai terapi tambahan untuk pengelolaan pasien kanker payudara.
- 3) Menambah informasi pada masyarakat mengenai pengaruh ekstrak daun dewa (*Gynura divaricata*) terhadap kadar SGOT dan SGPT pada terapi kanker payudara.

- 4) Memberikan referensi untuk dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai daun dewa (*Gynura divaricata*) dengan perbaikan dalam metode penelitian.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

No.	Peneliti dan Judul Penelitian	Metodologi Penelitian	Hasil
1.	A. A. Zahra, F.A. Kadir, A. A. Mahmood, A. A. Al Hadi, S. M. Suzy, S. Z. Sabri, <i>et al.</i> <i>Acute toxicity study and wound healing potential of Gynura procumbens leaf extract in rats.</i> 2011. ¹⁹	- Eksperimental, <i>Post test only control group design</i> - Subyek: Tikus Sprague Dawley jantan - Variabel bebas: ekstrak <i>Gynura procumbens</i> , <i>intrasite gel</i> , normal saline - Variabel terikat: aktivitas penyembuhan luka, histologi ginjal dan hepar	Aktivitas penyembuhan luka pada kelompok yang diberikan ekstrak <i>Gynura procumbens</i> terjadi lebih cepat dan baik daripada kelompok lain. Tidak ada gejala toksisitas pada hepar dan ginjal kelompok pemberian ekstrak <i>Gynura procumbens</i> .
2.	Sasamol Phasuk dan Prasert Meeratana. <i>Studies of chemical compounds, subacute and acute toxicity of crude extracts from Gynura divaricata DC. on the level of glucose in diabetic rats.</i> ²⁰	- Eksperimental, <i>Post test only control group design</i> - Subyek: Tikus - Variabel bebas: ekstrak <i>Gynura divaricata</i> - Variabel terikat: kadar gula darah, hematokrit, kreatinin, protein total, albumin, globulin, bilirubin, urea nitrogen darah, AST, ALT, ALP	Ekstrak <i>Gynura divaricata</i> pada konsentrasi 200 dan 400 mg/70kg dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus diabetes. Nilai biokimia darah dalam kadar normal, kecuali ALP meningkat.

3.	<p>Meiyanto E, dkk. Efek kemopreventif ekstrak etanol <i>Gynura procumbens</i> (Lour), Merr pada karsinogenesis kanker payudara tikus. <i>Majalah Farmasi Indonesia</i> 2007;18(3):154-161.¹⁶</p>	<p>- Eksperimental, <i>Post test only control group design</i>. - Subyek: Tikus Sprague Dawley betina. - Variabel bebas: ekstrak daun <i>Gynura procumbens</i> (Lour), Merr pada dosis 250, 500, 750 mg/kgBB. - Variabel terikat: Histopatologi kelenjar mammae</p>	<p>Pemberian ekstrak daun <i>Gynura procumbens</i> pada konsentrasi 250, 500, 750 mg/kgBB mampu menurunkan insidensi tumor mammae sebesar 60%, 30%, dan 20%</p>
<hr/>			
4.	<p>Bing-Qing Xu, Ping Yang, Yu-Qing Zhang. <i>Hypoglycemic activities of lyophilized powder of Gynura divaricata by improving antioxidant potential and insulin signaling in type 2 diabetic mice. Food and nutrition research</i> 2015; 59:29652.²¹</p>	<p>-Eksperimental, <i>post test only control group design</i> -Subyek: mencit -Variabel bebas: serbuk kering beku (<i>lyophilized</i>) daun dan batang <i>Gynura divaricata</i> 1,2% dan 4,8% selama 4 minggu -Variabel terikat: kadar gula darah puasa, aktivitas antioksidan, glikogen</p>	<p>Pemberian <i>Gynura divaricata</i> dapat mengurangi resistensi insulin dan memicu penurunan kadar gula darah puasa sebanyak 59,54% pada dosis 1,2% dan 56,13% pada dosis 4,8%. Aktivitas antioksidan juga mengalami perbaikan dengan meningkatnya kadar glutathion peroksidase dan total superoksida dismutase, serta penurunan kadar MDA. Terjadi peningkatan sintesis glikogen pada liver mencit diabetes. Mrna dan kadar ekspresi protein AKT, PI3K, dan PDK-1 meningkat.</p>

5.	<p>Yuan-xiong Deng, <i>et al.</i> <i>Polysaccharide from Gynura divaricata modulates the activities of intestinal disaccharidases in streptozotocin-induced diabetic rats. British Journal of Nutrition</i> 2011. 106: 1323-1329.²²</p>	<p>Eksperimental, <i>post test only control group design</i> Subyek: Tikus Sprague Dawley jantan Variabel bebas: polisakarida dari <i>Gynura divaricata</i> Variabel terikat: volume urin, glukosa urin, gula darah puasa, kadar insulin plasma</p>	<p>Kondisi tikus diabetes mengalami perbaikan dilihat dari volume urin, glukosa urin, gula darah puasa, dan kadar insulin plasma setelah pemberian polisakarida <i>Gynura divaricata</i>. Perbaikan ini disebabkan karena adanya peningkatan aktivitas dari disakaridase intestinal.</p>
<hr/>			
6.	<p>Guo Ju-Xian dan Yang Xian. <i>Toxicology studies on Gynura divaricata in the South China Wild Vegetable. Food Science Journal.</i> 2003. 24(12): 112-115.²³</p>	<p>Eksperimental Subyek: Mencit Variabel bebas: <i>Gynura divaricata</i> Variabel terikat: biokimia darah dan histopatologi ginjal, hepar, limpa</p>	<p>Pemberian <i>Gynura divaricata</i> dengan dosis LD50 >10.000 mg/kgBB per oral selama 7 hari dapat menyebabkan abnormalitas pada sperma mencit. Pemberian <i>Gynura divaricata</i> selama 30 hari tidak menyebabkan gangguan pada pertumbuhan mencit. Tetapi, pada dosis sedang dan tinggi, menyebabkan peningkatan kadar ALP, serta penurunan kadar BUN dan kreatinin. Deteksi patologi menunjukkan adanya kerusakan pada ginjal, hepar, limpa, dan lain-lain pada pemberian dosis</p>

tinggi. Pada percobaan dengan hewan coba, didapatkan hasil bahwa *Gynura divaricata* mungkin memiliki toksisitas akumulatif.

Penelitian ini belum pernah dilakukan dan berbeda dengan penelitian sebelumnya karena penelitian ini menggunakan tikus Sprague Dawley betina yang diinduksi dengan kanker payudara sebagai subyek penelitian, dan variabel bebas yaitu ekstrak etanol 45% daun *Gynura divaricata* yang diberikan selama 2 minggu dengan dosis 750mg/kgBB, serta variabel terikat yaitu kadar enzim SGOT dan SGPT dalam darah, sedangkan penelitian Zahra *et al*, menggunakan variabel bebas ekstrak dari *Gynura procumbens* yang merupakan jenis lain dari genus *Gynura*, dan variabel terikatnya merupakan gambaran histopatologi dari hepar. Penelitian ini juga berbeda dengan penelitian yang dilakukan Sasomol *et al* karena menggunakan dosis untuk menurunkan kadar gula darah pada tikus diabetes, yaitu 200 dan 400 mg/70kg. Penelitian ini juga berbeda dengan penelitian Meiyanto *et al* karena penelitian tersebut menggunakan variabel bebas ekstrak daun *Gynura procumbens* yang merupakan jenis lain dari genus *Gynura*, sedangkan penelitian ini menggunakan variabel bebas ekstrak daun *Gynura divaricata*. Penelitian ini juga berbeda dari penelitian Bing-Qing Xu *et al* karena menggunakan subyek penelitian yang berbeda, yaitu mencit diabetes, dan variabel bebas serbuk kering beku (*lyophilized*) dari daun dan batang *Gynura divaricata* 1,2% dan 4,8% selama 4 minggu, serta variabel terikat kadar gula darah puasa, aktivitas antioksidan, glikogen. Penelitian ini juga berbeda dari penelitian Yuan-

Xiong Deng *et al* karena menggunakan subyek penelitian tikus Sprague Dawley jantan, variabel bebas polisakarida *Gynura divaricata*, serta variabel terikat volume urin, glukosa urin, gula darah puasa, serta kadar insulin plasma. Penelitian ini juga berbeda dari penelitian Guo-Ju Xian karena penelitian tersebut merupakan penelitian terhadap toksisitas dari *Gynura divaricata* sehingga variabel terikatnya berbeda, yaitu mencakup biokimia darah dan histopatologi dari berbagai jaringan tubuh yaitu ginjal, hepar, limpa, dan lain-lain. Subyek penelitiannya pun berbeda yaitu mencit. Selain itu, perlakuannya dilakukan dengan memberikan *Gynura divaricata* dengan dosis rendah, sedang, dan tinggi selama 30 hari.

