

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah suatu penyakit yang terjadi ketika sel-sel di dalam tubuh membelah secara tidak terkendali dan merusak jaringan disekitarnya sehingga penyakit ini sangat mematikan dan sulit disembuhkan. Penyakit kanker menjadi penyebab kematian terbanyak nomor dua di dunia. Menurut data dari Globocan pada tahun 2020 tercatat sekitar 19,2 juta kasus kanker baru dan 9,9 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia, dengan prevalensi kanker dalam 5 tahun terakhir di seluruh dunia, kira-kira 43.800.000 kasus. Selain itu, prevalensi kanker dalam lima tahun terakhir diperkirakan mencapai 43,8 juta kasus secara global. Indonesia sendiri memiliki jumlah kasus kanker pada tahun yang sama dilaporkan sebanyak 396.914 kasus, dengan angka kematian mencapai 234.511 kasus. Riskesdas menunjukkan prevalensi kanker di Indonesia mengalami peningkatan dimana pada tahun 2018 menjadi sebesar 1,8 penderita kanker untuk setiap 1000 penduduk (Handayani *et al.*, 2024).

Upaya pengobatan kanker sudah dilakukan dengan berbagai macam metode atau terapi. Pembedahan dan radioterapi merupakan terapi yang efektif untuk kanker lokal, tetapi tidak efektif dalam pengobatan kanker yang sudah menyebar. Pengobatan kanker seperti kemoterapi, hormon, dan terapi biologis (imunoterapi) memiliki tingkat efektifitas yang tinggi dalam pengobatan kanker metastasik karena mampu mencapai organ dengan melalui aliran darah (Wijaya & Muchtaridi, 2017). Kemoterapi menggunakan obat-obatan

sitotoksik (antikanker) yang bertujuan untuk mengurangi dan menghentikan pertumbuhan sel kanker di dalam tubuh. Salah satu jenis obat kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah cisplatin, karena memiliki efektivitas yang tinggi dalam membunuh sel kanker (Andriyana & Fatmawati, 2023).

Cisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum-II*) merupakan senyawa kompleks logam anorganik yang pertama kali ditemukan secara tidak sengaja ketika dilakukan pengamatan terhadap efek kompleks platinum netral dalam menghambat pembelahan yang memicu pertumbuhan filamen pada *Escherichia coli*. Cisplatin dapat dimanfaatkan dalam pengobatan berbagai kanker, termasuk kanker testis, ovarium, kandung kemih, serviks, kepala dan leher, dan paru-paru. Cisplatin hanya diberikan melalui intravena. Pemberian dosis umumnya berkisar 20 mg/m² per hari selama lima hari berturut-turut, 20–30 mg per minggu selama 3 hingga 4 minggu, atau 100 mg/m² yang diberikan satu kali setiap empat minggu (Mardhiyah & Yonata, 2015). Penentuan dosis kemoterapi dipengaruhi oleh jenis keganasan serta kondisi klinis pasien. Besaran dosis umumnya dinyatakan dalam miligram (mg) dan dalam praktiknya sering dihitung berdasarkan luas permukaan tubuh (LPT). Selain itu, terdapat pendekatan lain yang digunakan, seperti dosis tetap, berbasis berat badan, *area under the curve* (AUC), serta pertimbangan usia pasien (Irawati & Sardjan, 2022).

Pemberian cisplatin pada pengobatan kanker dapat menimbulkan banyak dampak negatif pada organ tubuh. Cisplatin dapat memicu aktivitas pembelahan sel yang tidak normal dan berpotensi menyerang sel lain yang

berdekatan. Cisplatin juga dapat memberikan efek toksik pada tubuh seperti nefrotoksisitas, ototoksisitas, neurotoksisitas, toksisitas hemotologi, kardiotoxsisitas, dan hepatotoksisitas (Nidianti & Andini, 2021). Nefrotoksisitas (toksisitas ginjal) yang diinduksi cisplatin dapat terjadi dengan mekanisme kerusakan DNA, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan respons inflamasi. Nefrotoksisitas cisplatin dapat muncul dalam beberapa cara, termasuk cedera ginjal akut, hipomagnesemia, hipokalsemia, hiperurisemia, asidosis tubulus ginjal distal, disfungsi tubulus proksimal, dan gagal ginjal kronis (Oh *et al.*, 2016).

Cisplatin dapat menyebabkan kerusakan hati, ditandai dengan peningkatan kadar enzim hati seperti ALT (*Alanine Aminotransferase*) dalam serum, yang mengindikasikan cedera hepar. Mekanisme cedera hepar melibatkan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria. Meski jarang terjadi, cisplatin dapat menyebabkan efek kardiotoxik yang serius, termasuk angina, iskemia jantung, dan gagal jantung kronis. Cisplatin memicu kehilangan magnesium & kalium dalam jantung sehingga meningkatkan risiko aritmia. Kardiotoxsisitas ini terkait dengan stres oksidatif dan kerusakan sel jantung (Oliveira *et al.*, 2024).

Cisplatin diketahui dapat memicu stres oksidatif melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) serta penurunan kadar antioksidan intraseluler, seperti glutathione (GSH) dan tioredoksin (Trx). Akumulasi ROS berkontribusi terhadap kerusakan DNA, protein, dan lipid, yang pada akhirnya menimbulkan disfungsi hingga kematian sel. Selain itu, stres oksidatif berperan

dalam mengaktivasi jalur inflamasi, termasuk inflammasom NLRP3 dan jalur nuklear faktor kappa B (NF- κ B). Aktivasi jalur tersebut memicu produksi sitokin dan kemokin proinflamasi yang merekrut sel imun serta memperkuat respons inflamasi. Kondisi peradangan yang berkepanjangan selanjutnya dapat memperburuk kerusakan jaringan dan menghambat proses regenerasi (Elmorsy *et al.*, 2024).

Jaringan testis juga dapat terkena dampak terapi cisplatin dengan beberapa dampak, yaitu menurunkan kadar testosteron serum, jumlah sperma epididimis, dan oksidan. Ketidakseimbangan antioksidan terdeteksi akibat peningkatan kadar malondialdehid (MDA) dan penurunan kadar glutathione (GSH) pada jaringan testis (Ismail *et al.*, 2023). Mekanisme yang menyebabkan kerusakan testis adalah 1) stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan MDA dan penurunan enzim antioksidan, 2) perusakan DNA dengan pembentukan adisi DNA, 3) aktivasi protein perbaikan DNA, 4) apoptosis. Kerusakan yang terjadi pada testis diantaranya, gangguan seluler dengan cedera sel sertoli, perubahan lingkungan mikro sel germinal, dan gangguan spermatogenesis (Tozak *et al.*, 2025). Cisplatin mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan, termasuk *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), yang memainkan peran penting dalam memediasi peradangan dan apoptosis pada sel testis (Akhigbe *et al.*, 2024).

Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan tanaman yang mudah berkembang dan cepat menyebar, khususnya di area yang lembap dan

terlindung seperti tepi jalan, sekitar sungai, serta danau. Seluruh bagian tanaman meniran mulai dari daun, batang, bunga, buah, hingga akar dapat digunakan, dan secara umum dikenal sebagai herba meniran. Daun meniran memiliki banyak manfaat bagi kesehatan tubuh karena dapat memperbaiki sistem imun tubuh. Daun meniran mengandung berbagai macam metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, lignan, tanin, dan saponin. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa meniran mengandung tanin yang dapat berfungsi sebagai vasokonstriktor dan membantu melindungi mukosa lambung, meskipun dosis tinggi dapat berpotensi menyebabkan iritasi pada mukosa (Thong *et al.*, 2025). Namun, penelitian mengenai potensi efek protektif meniran terhadap toksisitas cisplatin, khususnya pada organ reproduksi pria seperti testis, masih terbatas. Untuk mengevaluasi efek tersebut, penelitian ini menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai model hewan. Tikus sering digunakan dalam penelitian biomedis karena memiliki kesamaan fisiologis dan anatomi yang cukup mendekati manusia, terutama dalam hal struktur dan fungsi organ reproduksi.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dirancang untuk mengetahui apakah ekstrak daun meniran memiliki efek protektif terhadap kerusakan testis yang diinduksi oleh cisplatin. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan alternatif terapi pendukung yang dapat melindungi sistem reproduksi pria selama pengobatan kemoterapi dengan cisplatin, sekaligus memperluas pemanfaatan tanaman obat sebagai agen pelindung yang potensial.

Penelitian yang secara spesifik mengkaji efek protektif ekstrak daun meniran terhadap kerusakan testis akibat induksi cisplatin, terutama dari sisi histomorfometri (diameter tubulus seminiferus, ketebalan epitel germinal, dan jumlah sel spermatogenik) masih sangat terbatas. Sementara, analisis histomorfometri merupakan parameter penting untuk memahami dampak kerusakan maupun perbaikan jaringan testis secara lebih objektif dan kuantitatif. Dengan demikian, masih terdapat celah penelitian mengenai bagaimana pemberian ekstrak daun meniran dapat memodulasi kerusakan testis akibat cisplatin melalui pendekatan histomorfometri. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam mengembangkan potensi meniran sebagai agen adjuvan (zat yang membantu meningkatkan efektivitas suatu bahan aktif) untuk mengurangi efek samping kemoterapi pada sistem reproduksi jantan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana mikroanatomi testis tikus putih yang diinduksi cisplatin dan ekstrak daun meniran.

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis mikroanatomi testis tikus putih setelah pemberian ekstrak daun meniran dan induksi cisplatin.

1.4 Manfaat

Manfaat teoritis dari penelitian ini adalah untuk memberi informasi ilmiah mengenai pengaruh ekstrak daun meniran terhadap histomorfometri testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada pemberian cisplatin. Manfaat praktis penelitian ini adalah sebagai bahan pembanding dan rujukan untuk penelitian selanjutnya yang sejenis.