

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu permasalahan kesehatan global yang berdampak besar terhadap angka kesakitan dan kematian di seluruh dunia. Kanker menjadi penyebab kematian kedua terbanyak setelah penyakit kardiovaskular secara global (Illian *et al.*, 2021). Berbagai pendekatan telah dikembangkan untuk menanggulangi kanker, seperti pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Kemoterapi masih menjadi pilihan utama di antara ketiga metode tersebut dalam pengobatan kanker stadium lanjut (Febriani & Rahmawati, 2019).

Kemoterapi merupakan salah satu modalitas utama dalam penanganan kanker, khususnya pada stadium lanjut seperti stadium IV. Kemoterapi secara umum merujuk pada penggunaan zat kimia untuk menghancurkan atau menghambat pertumbuhan sel ganas tanpa merusak sel normal secara signifikan (Alam *et al.*, 2018). Agen kemoterapi sitotoksik umumnya bekerja dengan menyerang fase spesifik dalam siklus sel, terutama fase S (sintesis DNA) dan fase M (mitosis), sehingga sangat efektif terhadap sel-sel yang sedang aktif membelah. Sifat agen kemoterapi yang tidak selektif sepenuhnya menyebabkan berbagai efek samping, terutama pada sel-sel normal tubuh yang membelah dengan cepat, seperti sel-sel di saluran pencernaan, sumsum tulang, dan folikel rambut (Febriani & Rahmawati, 2019).

Salah satu agen kemoterapi yang paling umum digunakan adalah cisplatin, senyawa berbasis logam platinum yang efektif dalam menangani berbagai jenis

kanker seperti kanker paru-paru, ovarium, saluran pencernaan, payudara, dan kepala-leher (Brown *et al.*, 2019). Atom platinum menjadi komponen inti dalam struktur molekul cisplatin, sehingga efektif berperan sebagai agen antikanker (Bardal *et al.*, 2011). Cisplatin bekerja dengan cara mengikat basa purin DNA, sehingga mengganggu proses replikasi dan perbaikan DNA, serta menginduksi apoptosis pada sel kanker (Raudenska *et al.*, 2019). Efektivitas cisplatin sebagai agen kemoterapi telah banyak dibuktikan secara klinis, namun penggunaannya tidak terlepas dari keterbatasan yang perlu diperhatikan. Dua kendala utama dalam terapi cisplatin yaitu munculnya resistensi terhadap obat dan efek samping toksik pada organ vital (Mei, 2021).

Nefrotoksik atau efek toksik pada ren (ginjal) merupakan efek samping yang paling umum dilaporkan akibat paparan cisplatin (Manohar & Leung, 2018). Kerentanan ren terhadap toksisitas cisplatin berkaitan dengan fungsinya sebagai organ utama yang berperan dalam proses ekskresi obat. Konsentrasi cisplatin dalam sel tubulus proksimal ren diketahui dapat mencapai lima kali lipat dari konsentrasi dalam darah (Romani, 2022). Mekanisme toksisitas cisplatin pada ren melibatkan transporter seperti *human copper transport protein 1* (Ctr1) dan *organic cation transporter 2* (OCT2) (Manohar & Leung, 2018), serta dipengaruhi oleh akumulasi senyawa reaktif seperti *reactive oxygen species* (ROS) (Liang *et al.*, 2023).

Akumulasi cisplatin dalam jaringan ren diketahui mampu menginduksi perubahan histologis yang signifikan, mengarah pada terjadinya lesi ren akut. Lesi ini ditandai oleh nekrosis sel pada tubulus ren dan perubahan inti sel seperti kariolisis dan piknosis (Liang *et al.*, 2023). Kerusakan struktural lain yang diamati

meliputi degenerasi glomerulus, pelebaran ruang urin, serta peningkatan deposisi serat kolagen. Perubahan patologis diketahui juga ditemukan pada tubulus distal dan tubulus kolektivus (Perše & Večerić-Haler, 2018). Kerusakan ren secara ultrastruktural melibatkan peningkatan jumlah sel endotel glomerulus, glomerulopati kolagen fibrotik, hipertrofi podosit, kerusakan *brush border*, vakuolisasi sitoplasma, dan apoptosis pada tubulus distal (Ali *et al.*, 2015).

Fokus penelitian dalam beberapa tahun terakhir mulai beralih pada agen kemopreventif berbasis bahan alam, termasuk terapi kombinasi dengan tanaman obat, untuk meningkatkan efikasi cisplatin sekaligus menurunkan toksisitasnya. Salah satu tanaman obat yang memiliki potensi tinggi adalah *Phyllanthus niruri* L., atau dikenal sebagai meniran hijau. Tanaman ini telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk gangguan hati, ginjal, dan infeksi virus (Dahanayake *et al.*, 2020). Meniran hijau diketahui mengandung senyawa aktif seperti alkaloid, flavonoid, lignan, tanin, dan terpenoid, yang memiliki berbagai aktivitas farmakologis (Kamruzzaman & Hoq, 2016).

Meniran hijau memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk antioksidan, antiinflamasi, hepatoprotektif, imunomodulator, dan antikanker (Kaur *et al.*, 2017). Flavonoid sebagai senyawa utama berperan penting dalam menekan pertumbuhan sel kanker dan menginduksi apoptosis. Studi terdahulu menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak meniran hijau dan cisplatin dapat menghasilkan efek sinergis dalam meningkatkan kematian sel kanker kolorektal (HT29) dan hepatoseluler (HepG2) (Perdana, 2022). Senyawa corilagin yang diisolasi dari meniran hijau juga memiliki aktivitas antitumor spektrum luas dengan toksisitas

rendah terhadap sel normal, serta berpotensi memperkuat efek sitotoksik cisplatin (Zheng *et al.*, 2016). Ren yang memiliki peran penting dalam metabolisme dan ekskresi obat menjadikan organ ini sangat rentan mengalami toksisitas akibat cisplatin. Pengamatan histopatologi digunakan untuk menilai derajat kerusakan jaringan ren akibat paparan cisplatin serta mengevaluasi efek protektif ekstrak daun meniran hijau terhadap kerusakan tersebut.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana tingkat kerusakan struktur histologi ren tikus wistar yang diinduksi oleh cisplatin setelah pemberian ekstrak daun meniran hijau?
2. Berapa dosis ekstrak daun meniran hijau yang efektif memberikan proteksi terhadap struktur histologi ren tikus wistar?

1.3. Tujuan

1. Menganalisis kerusakan struktur histologi ren tikus wistar yang diinduksi oleh cisplatin setelah pemberian ekstrak daun meniran hijau.
2. Mengetahui dosis efektif ekstrak daun meniran hijau sebagai agen proteksi terhadap struktur histologi ren tikus wistar.

1.4. Manfaat

Manfaat penelitian ini bagi masyarakat diharapkan dapat memberikan informasi yang berguna mengenai alternatif penggunaan tanaman obat tradisional sebagai pendukung pengobatan modern. Masyarakat diharapkan memperoleh wawasan tentang potensi penggunaan bahan alam sebagai pelengkap terapi kanker yang lebih aman dan berkelanjutan melalui informasi dalam penelitian ini.

Penelitian ini juga bermanfaat bagi peneliti dalam memberikan kontribusi ilmiah terhadap pengembangan terapi kombinasi berbasis bahan alam, khususnya dalam mengeksplorasi potensi tumbuhan meniran hijau (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai agen pelindung terhadap toksisitas ren (ginjal) akibat kemoterapi cisplatin. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi dasar bagi penelitian lanjutan yang lebih mendalam mengenai mekanisme aksi senyawa aktif dalam meniran hijau terhadap stres oksidatif dan kerusakan jaringan ren.