

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kanker Hati

Kanker didefinisikan sebagai suatu pertumbuhan sel yang yang tidak teratur serta merupakan suatu invasi atau metastasis jaringan. Nama lain kanker adalah neoplasma (Jones *et al* dalam Zain, 2014). Karsinoma hepatoseluler/ *hepatocellular carcinoma* (HCC) merupakan penyakit neoplasma ganas primer hepar tersering yang terdiri dari sel menyerupai hepatosit dengan derajat diferensiasi bervariasi (Handy & Denise, 2013).

Secara makroskopis karsinoma hati dapat dijumpai dalam bentuk (i) masif yang biasanya di lobus kanan, berbatas tegas, dapat disertai nodul-nodul kecil di sekitar masa tumor dan bisa dengan atau tanpa sirosis; (ii) noduler, dengan nodul di seluruh hati, (iii) difus, seluruh hati terisi sel tumor. Secara mikroskopis, sel-sel tumor biasanya lebih kecil dari sel hati yang normal, berbentuk poligonal dengan sitoplasma granuler (Siregar, 2011).

Kanker merujuk pada sejumlah kondisi dimana sel tubuh mulai tumbuh secara abnormal dan tidak terkontrol. Pertumbuhan secara cepat dari kanker ini disebut tumor ganas. Sel ini juga dapat menginvasi dan menghancurkan jaringan sehat, termasuk organ-organ. Terkadang kanker dimulai dari satu bagian tubuh lalu akan menyebar ke bagian lain, proses ini disebut metastasis (Alam, et al, 2013). Metastasis merupakan hasil akhir dari proses perubahan sel kanker dimana sel kanker tersebar dan terjadi interaksi yang beragam antara sel tersebut dengan lingkungan mikro. Sel-sel kanker tersebut akan memasuki dan berkembang di jaringan baru sehingga menyebabkan disfungsi organ bahkan kematian (Chiang dan Massague, 2008). Selain itu metastasis secara mekanis didefinisikan sebagai migrasi dari tumor utama yang dibarengi dengan intravasasi, bertahan hidup, ekstrasvasasi system sirkulasi, dan kolonisasi secara cepat di area jaringan lain. Atau akibat ketidakstabilan dari sel tumor mengakibatkan sel tersebut memiliki sifat untuk menyebar ke jaringan lain (Marino, et al, 2013).

Hepar (hepar) merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia. Didalam hepar terjadi proses-proses penting bagi kehidupan, yaitu proses penyimpanan energi, pembentukan protein dan asam empedu, pengaturan metabolisme kolesterol, dan penetralan racun yang masuk dalam tubuh,

sehingga timbulnya kerusakan pada hepar akan mengganggu proses penting dalam kehidupan tersebut (Kumar dan Robin, 1995).

Nekrosis hepar terjadi karena interaksi radikal bebas hasil metabolisme dengan biomolekul penyusun membran sel hepar. Interaksi radikal bebas ini menyebabkan perubahan dan merusak membran sel. Kerusakan sel hepar menyebabkan meningkatnya lipid peroksida darah karena lipid peroksida tubuh tidak dapat lagi didetoksifikasi dalam hepar (Weizman dan Yanif, 1999).

### **2.1.1 Patogenesis**

Transformasi maligna hepatosit dapat terjadi melalui peningkatan *turnover* sel hati yang diinduksi oleh cedera (*injury*) dan regenerasi kronik dalam bentuk inflamasi dan kerusakan oksidatif DNA. Hal ini dapat menimbulkan perubahan genetik seperti perubahan kromosom, aktivasi onkogen selular, inaktivasi gen supresor tumor, aktivasi telomerase, serta induksi faktor-faktor pertumbuhan maupun angiogenik. Hepatitis virus kronis, alkohol dan penyakit metabolik seperti hemokromatosis dan defisiensi antitrypsin-alfa 1 berpotensi menginflamasi sel hati kemudian berkembang menjadi sirosis hati yang pada akhirnya bertransformasi menjadi KHS (Zain,2014) .

Selama masa hidupnya, sel normal sering terpapar dengan berbagai tekanan (*stress*) endogen maupun eksogen yang dapat menyebabkan mutasi dan mengarah ke pembentukan neoplasma. Gen p53 merupakan suatu gen supresor tumor yang berfungsi menghentikan siklus *G1 checkpoint* dan *G2 checkpoint* dengan menghambat CDK (*Cyclin D Kinase*) serta menginduksi proses apoptosis yang diatur secara negatif oleh mekanisme umpan balik. Mekanisme umpan balik yang ada pada sel normal tidak terjadi pada KHS dikarenakan inaktivasi p53 yang disebabkan oleh kelainan kromosom, mutasi genetik dan kerusakan DNA. Selanjutnya mengakibatkan proses translokasi, duplikasi terbalik, delesi dan rekombinan (Zain, 2014).

Hampir semua tumor di hati berada dalam konteks kejadian cedera kronik (*chronic injury*) dari sel hati, peradangan dan meningkatnya kecepatan perubahan hepatosit. Respons regeneratif yang terjadi dan adanya fibrosis menyebabkan timbulnya sirosis, yang

kemudian diikuti oleh mutasi pada hepatosit dan berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler. HBV atau HCV mungkin ikut terlibat di dalam berbagai tahapan proses onkogenik ini. Misalnya, infeksi persisten dengan virus menimbulkan inflamasi, meningkatkan perubahan sel, dan menyebabkan sirosis. Sirosis selalu didahului oleh beberapa perubahan patologis yang reversibel, termasuk steatosis dan inflamasi; baru kemudian timbul suatu fibrosis yang ireversibel dan regenerasi nodul. Lesi noduler diklasifikasikan sebagai regeneratif dan displastik atau neoplastik. Nodul regeneratif merupakan parenkim hepatic yang membesar sebagai respons terhadap nekrosis dan dikelilingi oleh septa fibrosis (Siregar, 2011).

### **2.1.2 Gambaran Klinis**

Gambaran klinis berupa rasa nyeri tumpul umumnya dirasakan oleh penderita dan mengenai perut bagian kanan atas, di epigastrium atau pada kedua tempat epigastrium dan hipokondrium kanan. Nyeri terjadi terus-menerus dan semakin parah bila pasien melakukan banyak gerakan. Nyeri terjadi sebagai akibat pembesaran hati, peregangan glison dan rangsangan peritoneum. Terdapat benjolan di daerah perut bagian kanan atas atau di epigastrium. Perut membesar karena adanya asites yang disebabkan oleh sirosis atau karena adanya penyebaran karsinoma hati ke peritoneum. Umumnya terdapat keluhan mual dan muntah, perut terasa penuh, nafsu makan berkurang dan berat badan menurun dengan cepat. Yang paling penting dari manifestasi klinis sirosis adalah gejala-gejala yang berkaitan dengan terjadinya hipertensi portal yang meliputi asites, perdarahan karena varises esofagus, dan ensefalopati (Siregar, 2011).

### **2.1.3 Etiologi**

#### **a. Virus Hepatitis**

Di seluruh dunia, HBV adalah penyebab paling mendasar dari KHS. Infeksi HBV kronis menyebabkan cedera hepatosit, peradangan, dan pergantian sel. Pembawa HBV memiliki 5 - 15 kali lipat peningkatan risiko KHS (Rizki, 2018). KHS yang disebabkan oleh HBV tidak selalu bermula dari sirosis hati. Karsinogenitas HBV terhadap hati disebabkan proses inflamasi kronik, peningkatan proliferasi hepatosit, integrasi sel HBV DNA ke dalam DNA sel penjamu dan aktivitas

protein spesifik HBV yang berinteraksi dengan gen hati. KHS yang disebabkan oleh HCV cenderung lebih cepat berkembang menjadi sirosis dibandingkan dengan HBV (Zain, 2014). Infeksi HCV yang kronis meningkatkan peradangan, fibrosis, dan sirosis merupakan faktor risiko yang signifikan untuk pengembangan KHS

#### **b. Aflatoksin**

Aflatoksin (AF) adalah metabolit jamur sekunder toksik (mikotoksin) yang diproduksi oleh *Aspergillus flavus* dan *A. parasiticus*. Ada empat senyawa AF: B1, B2, G1, dan G2. Aflatoksin yang paling umum dan paling beracun adalah AFB1. Organ target yang paling penting adalah hati, di mana toksisitas dapat menyebabkan nekrosis hati dan proliferasi saluran empedu (McMasters, 2011).

#### **c. Alkohol**

Pada dasarnya alkohol tidak memiliki kemampuan mutagenik, namun peminum berat alkohol (>50-70 g/hari dan berlangsung lama) berisiko untuk menderita KHS melalui sirosis hati alkoholik. Hanya sedikit bukti adanya efek karsinogenik langsung dari alkohol. Alkoholisme juga meningkatkan risiko terjadinya sirosis hati dan KHS pada pengidap infeksi HBV atau HCV (Jones, 2008).

#### **d. Tembakau**

Diketahui bahwa komponen volatil dan spesifik tembakau nitrosamin berkolesterol positif dengan kandungan tar dan nikotin pada asap rokok, dan nitrosamin, terutama nitrosamin spesifik dari tembakau berhubungan erat dengan meningkatnya risiko terhadap kanker hati pada hewan percobaan (Martin et al., 2001; Eugene et al., 1999 dalam Nadia, 2016).

#### **e. Jenis Kelamin**

Karsinoma hepatoseluler menunjukkan kecenderungan terjadi pada laki-laki dari pada wanita, dengan perbandingan empat kali di daerah prevalensi rendah dan delapan kali di daerah prevalensi tinggi. Hal ini sebagian disebabkan oleh hasil kumulatif dari faktor-faktor terkait lainnya, seperti tingginya insiden sirosis pada laki-laki serta tingkat yang lebih tinggi dari merokok dan asupan alkohol (Lau, 2008).

#### **f. Pola Makan yang Tidak Sehat**

Pola makan adalah cara atau perilaku yang ditempuh seseorang atau sekelompok orang dalam memilih dan menggunakan bahan makanan dalam konsumsi pangan setiap hari yang meliputi frekuensi makan, porsi makan, dan jenis makan. Perilaku konsumsi makanan dan minuman junk food atau fast food dala, dan aneka jenis makanan olahan berpotensi mempercepat pertumbuhan sel kanker (Noormindhawati, 2014).

Organisasi Kesehatan Dunia telah menentukan bahwa faktor pola makan mencakup sedikitnya 30% dari penyebab seluruh kanker di negara-negara barat dan sampai 20% di negara-negara berkembang. Semakin gencarnya informasi dan promosi berbagai makanan cepat saji seperti fast food atau junk food yang kaya lemak dan karbohidrat, tetapi rendah serat menyebabkan masyarakat Indonesia mengubah pola makannya. Hal ini diperkuat oleh penelitian yang dilakukan oleh Balasubramaniam et al., yang menemukan bahwa wanita yang mengonsumsi lemak lebih dari 30 g/ hari, memiliki dua kali lipat risiko terkena kanker (*American Cancer Society*, 2016). Pola makan yang berlebihan akan mengakibatkan timbulnya obesitas. Obesitas berisiko tinggi terkena kanker disebabkan karena sel-sel lemak memproduksi esterogen, sel lemak ekstra lebih banyak memproduksi esterogen di dalam tubuh sehingga esterogen dapat memicu timbulnya sel kanker.

Salah satu zat gizi yang berkaitan dengan penyebab terjadinya kanker adalah Lemak. Konsumsi lemak yang berlebih dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker. Hal ini disebabkan lemak bersifat Cancer Promoting. Adanya lemak dalam tubuh membuat zat yang bersifat karsinogenik, zat yang membentuk terjadinya kanker, berkembang. Asam lemak Poliunsaturated (PUFA) yang mengalami proses hidrogenasi akan membentuk asam lemak Trans ( Trans - fatty acid) yang cenderung menunjang timbulnya kanker dan merangsang pembentukan kolesterol (Kusumawardani, 1996).

Bahan-bahan kimia seperti pewarna dan pengawet pada makanan juga dapat menyebabkan kanker. Cara memasak juga dapat mengubah makanan menjadi senyawa kimia yang berbahaya, misalnya pemanggangan daging atau ikan diatas api. Pemanggangan

ini menyebabkan gosong, yang mengandung zat-zat kimia seperti benzo- $\alpha$ -piren, amin heterosoklik, dioxin, dan sebagainya. Makanan juga dapat mengandung racun yang dikeluarkan oleh kuman-kuman yang hidup pada makanan, misalnya racun aflatoksin pada kacang-kacangan. Racun aflatoksin sangat erat hubungannya dengan penyakit hepatitis dan kanker hati (Mardiah *et al*, 2006).

Didukung oleh penelitian Toding, 2014, pola makan yang tidak seimbang juga memicu kejadian kanker, selain itu fakto risiko lain adalah kebiasaan mengonsumsi obat-obatan yang dibeli bebas. Obat-obatan dapat mengakibatkan kerusakan pada sel hati melalui beberapa mekanisme yaitu metabolisme obat, dan pembentukan metabolit reaktif, *covalent binding*, dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), aktivasi transduksi sinyal yang kemudian memodulasi kematian atau *survival* sel dan melalui kerusakan mitokondria. Dengan ini dibutuhkan intervensi khusus bagi penderita karsinoma hepatoseluler.

Pola makan atau diet yang menjadi sumber utama kehidupan dapat mempengaruhi proses terjadinya dan tumbuhnya penyakit kanker. Menurut Mourouti *et al* tahun 2012 pola makan yang baik adalah pola makan yang tinggi akan sayur-sayuran, buah-buahan, ikan susu rendah lemak, sumber kedelai dan olahannya dan sumber unggas yang merupakan makanan yang dapat menurunkan resiko kejadian kanker. Pola makan yang tidak baik adalah rendahnya konsumsi sayur dan buah, tingginya konsumsi sumber lemak dan sumber daging (daging merah serta daging yang diawetkan) yang meningkatkan kejadian kanker. Oleh karena itu, dibutuhkan pola makan yang bergizi seimbang untuk mencegah terjadinya kanker, dan juga diet tinggi energi tinggi protein serta tinggi antioksidan untuk penderita kanker.

#### **g. Karsinogen**

Zat karsinogenik adalah segala jenis zat yang dapat menyebabkan perubahan terhadap struktur dan fungsi sel tubuh. Terdapat tiga jenis golongan karsinogen yaitu bahan kimia, radiasi, dan agen biologi. (Sarasin and Meunier-Rotival, 1976; Hayes, 1995; Lai and Shields, 1999; Klaunig *et al.*, 2000; Oesch *et al.*, 2000; Poirier *et al.*, 2000;

Luch, 2005 dalam (Bire, Bagus, Winaya, Agung, & Mirah, 2018). Dalam hal ini karsinogen salah satunya dari bahan kimia makanan, minuman berkarbon, serta proses pengolahan/pemasakan makanan yang diasup dan kebiasaan merokok.

Pada tahap inisiasi, zat karsinogen menyerang asam nukleat (DNA/RNA) namun pada zat karsinogenik golongan polycyclic aromatic hydrocarbons, sebelum menyerang asam nukleat, zat ini harus dikonversikan atau diaktifkan terlebih dahulu secara metabolik menjadi bentuk defisit elektron yang disebut karsinogen elektrofilik reaktif. Tahap promosi terjadi apabila sel-sel yang telah terinisiasi berkembang menjadi sel-sel preneoplasma akibat stimulasi dari zat lain (promotor). Pada tahap progresi sel-sel preneoplasma berkembang menjadi sel neoplasma. Setelah itu terjadi ekspansi populasi sel-sel ini secara spontan dan irreversibel. Sel-sel kemudian menjadi tidak responsif terhadap sistem imunitas tubuh dan regulasi sel (Kartawiguna, 2001).

Zat toksik yang masuk ke dalam tubuh dapat menimbulkan gangguan pada organ-organ tubuh, namun hal ini juga tergantung pada jumlah zat toksik yang masuk serta berapa lama organ terpapar pada zat toksik tersebut. Zat kimia di dalam hati yang terlalu banyak serta berada dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan berbagai perubahan di antaranya nekrosis, piknosis, degenerasi, serta kongesti (Guyton dan Hall, 1997 dalam (Bire et al., 2018)). Dalam penelitian ini, akan digunakan karsinogen yakni dietilnitrosamin.

#### **2.1.4 Diagnosis**

Permasalahan nutrisi yang sering dijumpai pada pasien kanker adalah malnutrisi dan kaheksia. Secara umum, World Health Organization (WHO) mendefinisikan malnutrisi berdasarkan IMT 10% dalam kurun waktu tertentu atau penurunan berat badan >5% dalam waktu 3 bulan, disertai dengan salah satu pilihan berikut :

- IMT <20 kg/m<sup>2</sup> pada usia <70 tahun atau IMT <22 kg/m<sup>2</sup> pada usia ≥ 70 tahun
- *Fat free mass index* (FFMI) <15 kg/m<sup>2</sup> untuk perempuan FFMI <17 kg/m<sup>2</sup> untuk laki-laki

### **a. Pemeriksaan fisik**

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan adanya pembesaran hati (hepatomegali) dengan massa yang dapat di palpasi. Studi epidemiologi di Afrika menunjukkan presentasi khas pada pasien muda berupa massa yang berkembang pesat intra abdomen. Hepatomegali adalah tanda dari pemeriksaan fisik yang paling umum, terjadi pada 50-90% pasien. Bruit ditemukan pada 6-25% pasien sedangkan asites terjadi pada 30-60% pasien. Bruit pada tumor atau *friction rub* dapat terdengar melalui auskultasi ketika prosesnya telah meluas ke permukaan hati. Splenomegali disebabkan karena hipertensi portal. *Weight loss* dan penurunan massa otot disebabkan oleh tumor yang tumbuh dengan cepat. Demam ditemukan pada 10-50% pasien, dari penyebab yang tidak jelas. Tanda-tanda penyakit hati kronis dapat ditemukan, seperti ikterus, dilatasi vena abdomen, eritema palmar, ginekomastia, atrofi testis, dan edema perifer (Jones, 2008).

### **b. Pencitraan**

#### **CT-scan dan angiografi**

CT-scan dan angiografi dapat mendeteksi tumor hati yang berdiameter 2 cm. Walaupun ultrasonografi lebih sensitif dari angiografi dalam mendeteksi karsinoma hati, tetapi angiografi dapat lebih memberikan kepastian diagnostik oleh karena adanya hipervaskularisasi tumor yang tampak pada angiografi. (Siregar, 2011).

#### **MR imaging**

*Magnetic resonance (MR) imaging* umum digunakan secara rutin untuk *screening* penderita-penderita dengan sirosis. Hasil studi menunjukkan sensitivitas untuk diagnosis KHS dilaporkan hanya sebesar 53% saja. Hal ini disebabkan karena lesi-lesi yang tidak terdeteksi tersebut kebanyakan mempunyai diameter kecil yaitu rata-rata 1,3 cm (Siregar, 2011).

### **c. Biopsi**

Untuk pemastian diagnosis karsinoma hati, diperlukan biopsi dan pemeriksaan histopatologi. Biopsi dilakukan terhadap massa yang terlihat pada ultrasonografi, CT- scan atau melalui angiografi. Biopsi aspirasi jarum halus dapat dilakukan secara buta (*blind*). Ada



kalanya dibutuhkan tindakan laparoscopi atau laparatomi untuk melakukan biopsi (Siregar, 2011).

#### d. Ultrasonografi

Penggunaan ultrasonografi sebagai sarana *screening* untuk mendeteksi tumor hati pada penderita dengan sirosis yang lanjut memberikan hasil bahwa 34 dari 80 penderita yang diperiksa menunjukkan tanda-tanda tumor ganas dan 28 di antaranya adalah KHS. Oleh karena sensitivitas tes ini maka setiap massa yang terdeteksi oleh ultrasonografi harus dianggap sebagai keganasan (Siregar, 2011).

#### e. Nilai Laboratorium

Data biokimia meliputi hasil pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan yang berkaitan dengan status gizi, status metabolik dan gambaran fungsi organ yang berpengaruh terhadap timbulnya masalah gizi (Kemenkes RI, 2013)

**Tabel 1. Nilai Normal Pemeriksaan Darah Lengkap**

Pemeriksaan	Nilai Rujukan
Hemoglobin (g/dl)	11,7-15,5
Eritrosit	3,5 - 5,2
Hematokrit (%)	35 – 47
Lekosit (ribu/ul)	4.400 – 11.300
MCV	80 – 100
MCH	28 – 34
MCHC	32 – 36
RDW-CV	11,5 – 14,5
Eosinophil (%)	2 - 4
Basophil (%)	4
Neutrophil (%)	50 – 70
Limfosit (%)	25 – 40
Monosit (%)	2 – 8
Trombosit (ribu/ul)	150.000 – 440.000
SGOT	< 33
SGPT	< 42
LED	0-10 mm/jam

Sumber : Nilai Rujukan Laboratorium RS Lavalette Kota Malang

### 2.1.5 Laju Endap Darah

#### a. Definisi

Laju Endap Darah (LED), dalam bahasa inggris disebut *Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)* atau *Blood Sedimentation Rate (BSR)* adalah pemeriksaan untuk menentukan kecepatan eritrosit mengendap

dalam darah yang tidak membeku (darah berisi antikoagulan) pada suatu tabung vertikal dalam waktu tertentu. Laju Endap Darah (LED) pada umumnya digunakan untuk mendeteksi dan memantau adanya kerusakan jaringan, inflamasi dan menunjukkan adanya penyakit baik akut maupun kronis. Beberapa dokter masih menggunakan pemeriksaan Laju Endap Darah (LED) untuk membuat perhitungan kasar mengenai proses penyakit sebagai pemeriksaan screening (penyaring) dan memantau berbagai macam penyakit infeksi, autoimun, keganasan dan berbagai penyakit yang berdampak pada protein plasma (Sukarmin & Iqlima, 2019).

Pada dasarnya prinsip LED adalah interaksi antara muatan netto membran luar eritrosit dengan muatan netto protein plasma. Beberapa protein plasma yang disintesa dan dimetabolisme oleh hati diantaranya fibrinogen, komplemen, haptoglobin, albumin, globulin, dan protein C-reaktif. Dalam menjalankan fungsinya, apabila organ hati dalam keadaan normal maka nilai protein plasma akan bermuatan negatif, nilai muatan ini menunjukkan bahwa protein plasma berada dalam keadaan normal. Akan tetapi apabila terjadi abnormalitas maka muatan protein plasma akan berubah menjadi positif. Kecepatan pengendapan muatan netto yang berbeda dapat menyebabkan nilai LED yang berbeda. Muatan netto yang bernilai negatif akan mengendap lebih lambat, tetapi jika muatan netto cenderung lebih positif maka LED akan menjadi lebih cepat (Jacob, 2003)

#### **b. Mekanisme Laju Endap Darah**

Pemeriksaan LED mengukur laju sedimentasi sel darah merah dalam plasma selama periode satu jam. Jumlah eritrosit yang tinggi cenderung untuk menurunkan sedimentasi, tetapi berbeda dengan eritrosit yang rendah dan berbentuk abnormal. Kecepatan tersebut terutama tergantung pada konsentrasi protein-protein besar dalam plasma (fibrinogen dan imunoglobulin). Adanya makromolekul dengan konsentrasi tinggi di dalam plasma, dapat mengurangi sifat saling menolak di antara sel eritrosit, mengakibatkan eritrosit lebih mudah melekat satu dengan yang lain, sehingga memudahkan terbentuknya rouleaux. Rouleaux adalah gumpalan eritrosit yang terjadi karena tarik-menarik di antara permukaan sel. Bila perbandingan globulin terhadap

albumin meningkat atau kadar fibrinogen sangat tinggi, pembentukan rouleaux dipermudah sehingga LED meningkat. Fibrinogen, salah satu reaktan fase akut utama dan protein yang memiliki pengaruh terbesar pada LED. Fibrinogen dan imunoglobulin adalah dua protein utama yang mempengaruhi LED, dan karena keduanya memiliki waktu paruh yang panjang, sehingga LED tetap tinggi selama sehari-hari setelah resolusi peradangan (Litao dan Kamat, 2014).

#### **c. Pemeriksaan LED**

Prosedur pemeriksaan LED yang sering dipakai di laboratorium adalah metode Westergren. Nilai rujukan untuk metode Westergren yaitu pada wanita 0-15 mm/jam dan untuk pria 0-10 mm/jam. *International Committee for Standardization in Hematology (ICSH)* lebih menganjurkan penggunaan metode Westergren karena memiliki hasil yang lebih meyakinkan. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi LED adalah faktor eritrosit, faktor plasma dan faktor teknik (Ibrahim et al., 2006; Jou et al., 2011).

Pemeriksaan LED normal dapat memberikan jaminan oleh dokter untuk mengetahui bahwa tidak ada penyakit organ yang serius. LED berfungsi untuk memantau perjalanan penyakit dan untuk mengetahui ada tidaknya kelainan organik pada penderita yang menunjukkan gejala yang samar – samar dan tidak menunjukkan kelainan pada pemeriksaan fisik. Juga memantau keberhasilan terapi penyakit kronik (Frances, 1989 dalam Sumarata, 2016).

#### **d. Hubungan Kondisi Klinis dengan LED**

- LED meningkat pada semua kondisi dimana ada kerusakan jaringan atau masuknya protein asing ke dalam darah, kecuali untuk infeksi ringan lokal.
- Penetapan LED berguna untuk memeriksa kemajuan penyakit, jika kondisi pasien meningkat LED cenderung turun. Jika kondisi pasien semakin parah LED cenderung naik, namun tidak ditujukan untuk diagnosik penyakit tertentu (Kiswari, 2014).

#### **e. Kegunaan Utama LED**

- Sebagai alat bantu untuk mendeteksi suatu proses peradangan.
- Sebagai pemantau perjalanan atau aktivitas penyakit

- Sebagai pemeriksaan penapisan untuk peradangan atau neoplasma yang tersembunyi (Sacher, 2004).

## **2.1.6 Pengobatan Kanker**

### **a. Penatalaksanaan Medis**

#### **- Pembedahan**

Risiko pembedahan adalah tinggi yaitu dengan mortalitas 5-10%, selain itu dengan adanya pembedahan yang tidak tepat akan memberikan potensi untuk menjadi gagal hati. Pembedahan dapat dilakukan pada Karsinoma Hepatoseluler stadium I dan II karena masih berada pada tumor tahap awal. Selain melakukan tindakan pembedahan, pasien kanker hati dianjurkan untuk melakukan terapi lainnya seperti kemoterapi dan radioterapi untuk mematikan sel-sel kanker agar tidak menyebar kembali.

#### **- Kemoterapi**

Kemoterapi yaitu pengobatan dengan menggunakan obat-obatan yang dapat menghambat atau membunuh sel-sel kanker (Remesh, 2012). Efek samping dari kemoterapi timbul dikarenakan obat antikanker sangat kuat dan tidak hanya membunuh sel-sel kanker akan tetapi juga menyerang sel-sel sehat dalam tubuh, sehingga efek samping seperti rambut rontok, hemoglobin, trombosit dan sel darah putih berkurang dan terjadi mual muntah (Melani, Darmawan, & Raharjo, 2019). Efek samping kemoterapi bervariasi tergantung regimen kemoterapi yang diberikan. Berdasarkan National Cancer Institute, efek samping yang dapat terjadi akibat kemoterapi antara lain mual, muntah, diare, alopesia, trombositopenia, neuropati, myalgia. Selain itu dapat berupa toksisitas hematologi seperti anemia, neutropenia, dan trombositopenia. Toksisitas gastrointestinal seperti anoreksia, nausea, dan vomiting. Toksisitas oral seperti stomatitis, disfagia, diare, ulserasi mulut, oesofagitis, dan proctitis dengan nyeri serta pendarahan. Toksisitas folikel rambut berupa alopesia serta toksisitas sistem syaraf berupa neurotoksisitas (Remesh, 2012).

#### **- Radiasi**

Terapi radiasi jarang digunakan sebagai terapi tunggal dan tidak banyak perannya sebab karsinoma hati tidak sensitif terhadap

radiasi dan sel-sel hati yang normal sangat peka terhadap radiasi. Terapi radiasi dapat menyebabkan *radiation induced hepatitis* (Siregar, 2011).

## **b. Penatalaksanaan Non-Medis**

### **- Terapi Diet**

Penurunan berat badan yang terjadi terus menerus pada pasien kanker disebabkan oleh adanya penurunan *intake* energi, ataupun peningkatan pengeluaran energi karena tumor serta perubahan metabolisme protein dalam tubuh. Produksi insulin pada pasien kanker akan menurun. Rendahnya produksi insulin tubuh selanjutnya dapat menyebabkan meningkatnya kadar glukosa darah. Tingginya kadar glukosa darah selanjutnya dapat menyebabkan menurunnya nafsu makan pasien. Toleransi kadar glukosa Juga mempengaruhi fungsi gastrointestinal, .karena kadar glukosa darah yang tinggi dapat memperlambat gerakan peristaltik di lambung. Hal ini selanjutnya dapat menyebabkan pasien kanker merasa cepat kenyang dan tidak nafsu makan (Kusumawardani, 1996)

Peningkatan pemecahan protein otot pada pasien kanker dapat menyebabkan kehilangan asam amino tubuh, dan selanjutnya menyebabkan tubuh menjadi lemah. Untuk menunjang keberhasilan pengobatan kanker perlu adanya dukungan nutrisi yang optimal dengan memperhatikan kebutuhan zat gizi dan tujuan pemberian zat gizi pasien kanker.

Makanan mempunyai peran penting sejak penderita kanker didiagnosis, pelaksanaan pengobatan, sampai penyembuhan. Pada penderita kanker, kebutuhan gizi meningkat akibat proses keganasannya. Selain itu, pengobatan dengan pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi akan lebih berdaya guna jika penderita dalam keadaan status gizi baik. Penatalaksanaan makan pada penderita kanker dapat meningkatkan berat badan dan protein tubuh meskipun tidak dapat mengembalikan status gizi secara sempurna. Namun, keadaan ini akan menurunkan kerentanan penderita terhadap infeksi dan mengurangi gejala akibat efek samping pengobatan sehingga pengobatan dapat berlangsung sampai tuntas. Selain itu, penderita akan merasa lebih sehat dan lebih aktif sehingga sangat membantu dalam pemulihan kesehatan (Uripi, 2002).

Konsumsi energi dan protein pada penderita penyakit kanker hati merupakan dua hal yang perlu mendapat perhatian khusus. Konsumsi energi yang tinggi diperlukan untuk mencegah terjadinya katabolisme protein sedangkan konsumsi protein tinggi agar terjadi anabolisme protein (Almatsier, 2010). Meskipun demikian, konsumsi protein harus disesuaikan dengan kondisi penderita. Pada penyakit ini metabolisme protein terganggu sehingga amonia terakumulasi secara abnormal di dalam darah. Keadaan ini bisa meracuni sistem saraf pusat sehingga terjadi ensefalopati (kerusakan sel-sel otak) yang dapat memicu terjadinya komplikasi serius yang bisa berakhir dengan kematian. Selain itu, dibutuhkan antioksidan sebagai pencegah adanya radikal bebas. Oleh karena itu, dibutuhkan pengaturan diet yang sesuai yakni diet dengan prinsip tinggi energi, tinggi protein dan tinggi antioksidan.

### **1. Tujuan Diet**

Menurut Almatsier (2010) tujuan diet penyakit kanker adalah untuk mencapai dan mempertahankan status gizi optimal dengan cara:

- a. Memberikan makanan yang seimbang sesuai dengan keadaan penyakit serta daya terima pasien
- b. Mencegah atau menghambat penurunan berat badan secara berlebihan
- c. Mengurangi rasa mual, muntah, dan diare
- d. Mengupayakan perubahan sikap dan perilaku sehat terhadap makanan oleh pasien dan keluarga

### **2. Prinsip Diet**

Tinggi Energi, Tinggi Protein, Tinggi Antioksidan

### **3. Syarat Diet**

Syarat diet kanker yaitu:

- a. Kebutuhan energi pada pasien kanker dapat dilakukan dengan rumus Harris Benedict yang ditambahkan dengan faktor stres dan aktivitas, tergantung dari kondisi dan terapi yang diperoleh pasien saat itu. Kanker menyebabkan terjadinya hipermetabolik, untuk itu kebutuhan energi sangat tinggi pada pasien diperlukan.
- b. Kebutuhan protein sebesar 1,2-2 g/kgBB/hari dengan peningkatan kebutuhan terutama terhadap asam amino rantai cabang atau Branched Chained Amino Acid (BCAA) yang dapat memperbaiki selera makan pada pasien kanker yang mengalami anoreksia.

Bahan makanan sumber Branched Chained Amino Acid (BCAA) yaitu putih telur, ikan, ayam, daging sapi, kacang kedelai, tahu, tempe, dan polong-polong.

- c. Kebutuhan lemak sebesar 25-30% dari total energi yang dibutuhkan dengan peningkatan kebutuhan terutama terhadap asam lemak omega-3. Asam lemak omega-3 mampu mempertahankan berat badan dan memperlambat kecepatan penurunan berat badan, meskipun tidak menambah berat badan pasien. Bahan makanan sumber Omega-3 fatty acids yaitu minyak dari ikan salmon, tuna, kembung, makarel, ikan teri, ikan lele dan suplemen yang mengandung Omega-3.
- d. Kebutuhan karbohidrat yaitu sisa dari perhitungan protein dan lemak.
- e. Kebutuhan vit C yaitu 100 mg dan Kebutuhan vit E yaitu 19 mg.

## **2.2 Dietilnitrosamin**

Dietilnitrosamin merupakan senyawa nitrosamin yang merupakan salah satu karsinogen yang paling banyak terjadi dan sering dijumpai di lingkungan sekitar. Nitrosamin dikenal sebagai karsinogen yang signifikan menjadi ancaman bagi manusia. Biasanya banyak ditemukan di dalam makanan yang diawetkan dan digoreng, obat-obatan, minuman, bahan kimia pertanian, kosmetik, dan tembakau (Mukherjee *et al*, 2015).

Hati, merupakan organ kelenjar internal terbesar, heterogen secara struktural dan fungsional pada vertebrata. Hati melakukan banyak fungsi penting seperti detoksifikasi, pencernaan lemak, pemrosesan nutrisi, produksi urea dan kolesterol, vitamin, glikogen dan penyimpanan mineral, bersama dengan infiltrasi darah. Namun, ada banyak faktor yang menyebabkan perubahan fungsi hati yang mengarah ke berbagai penyakit. Saat ini, kerusakan hati paling sering disebabkan oleh aditif makanan, alkohol, bahan kimia industri beracun, infeksi virus, polutan udara dan air (Farazi *et al.*, 2006; Jemal *et al.*, 2007).

Karena hati adalah fungsi utama metabolisme obat, nitrosamine dapat merusak fungsi hati. Cedera hati yang disebabkan oleh hepatotoxins seperti D-Galactosamine, CCl<sub>4</sub>, NDMA, NDEA atau alkohol terutama merangsang sel-sel Kupffer untuk mengeluarkan berbagai sitokin (seperti IL-1, 6 dan 8) dan kemokin (seperti MIP-2, IP-102, MIP-1 $\alpha$ , MCP-1).

Molekul yang disekresikan ini menyebabkan cedera hati baik secara langsung atau tidak langsung melalui kemo-tarik neutrofil dan limfosit (Mukherjee *et al*, 2015).

Dietilnitrosamin adalah hepatotoksin dan hepatokarsinogen yang kuat. Ini telah digunakan dalam beberapa studi eksperimental sebagai agen inisiator untuk menginduksi kanker hati. Karena hati adalah situs utama metabolisme obat dan detoksifikasi xenobiotik. Data biokimia yang diperoleh selama investigasi ini menunjukkan bahwa NDEA menyebabkan perubahan pada beberapa enzim serum dan jaringan hati (Mukherjee *et al*, 2015). Sitotoksitas yang diinduksi oleh DEN sangat penting untuk transformasi maligna. DEN telah dikaitkan dengan akumulasi hepatoseluler spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat mengakibatkan kerusakan oksidatif pada DNA dan nukleofil lainnya. DEN diketahui menyebabkan kerusakan pada banyak enzim yang terlibat dalam perbaikan DNA sehingga bila lama-lama terpapar akan menyebabkan fibrosis, sirosis, lalu kanker (Paula Santos *et al.*, 2014).

Ketika diterapkan dalam dosis 10mg / kg Berat badan selama tiga atau empat minggu, DEN menginduksi perubahan yang kompatibel dengan penurunan kualitas fungsi hati selama patogenesis hati fibrosis. Bahkan aplikasi tunggal DEN pada 10 – 90mg / kg berat badan biasanya membuat efek hepatotoksik karsinogenik yang ireversibel pada tikus (Tolba, Kraus, Liedtke, Schwarz, & Weiskirchen, 2015).

Dari hasil-hasil penelitian, menunjukkan bahwa DEN dapat mengganggu fungsi hepar dan bahkan menimbulkan kerusakan. Antioksidan alami yang ada pada hepar tidak akan mampu melawan oksidan saat fungsi hepar terganggu, sehingga hepar membutuhkan antioksidan eksogen. Salah satu antioksidan eksogen ini adalah yang terkandung pada daun Tapak Dara.

### **2.3 Radikal Bebas**

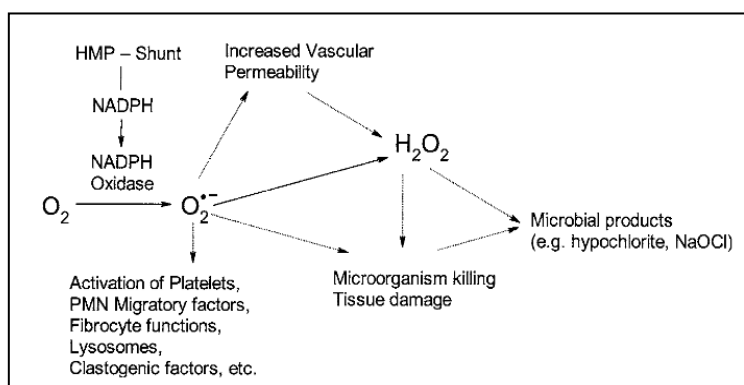
Radikal bebas adalah molekul, atom atau gugus yang memiliki 1 atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada kulit terluarnya sehingga sangat reaktif dan radikal seperti misalnya radikal bebas turunan oksigen reaktif (Reactive Oxygen Species). Radikal bebas cukup banyak jenisnya tapi yang keberadaannya paling banyak dalam sistem biologis tubuh



adalah radikal bebas turunan oksigen atau reactive oxygen species (ROS) dan reactive nitrogen species (RNS).

Radikal-radikal bebas ini merupakan hasil pemecahan homolitik dari ikatan kovalen suatu molekul atau pasangan elektron bebas suatu atom. *Reactive Oxygen Species* sebagian besar merupakan hasil metabolisme sel normal di dalam tubuh (ROS Endogen) dan sebagian kecil merupakan paparan dari zat-zat lain atau radikal-radikal dari luar tubuh (ROS eksogen) yang dapat menyebabkan terjadinya inflamasi atau peradangan. ROS endogen merupakan respon fisiologis dari hasil metabolisme sel-sel normal tubuh seperti misalnya metabolisme karbohidrat dan protein. Paparan dari luar tubuh merupakan oksigen reaktif yang berasal dari polutan lingkungan, radiasi, infeksi bakteri, jamur dan virus (Valko, 2004).

Radikal bebas dapat dihasilkan pada proses inflamasi yaitu pada proses perubahan NADPH menjadi NADP dengan katalis NADPH oksidase. Dalam proses ini terjadi kebocoran  $O_2$  yang selanjutnya berubah menjadi radikal superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ) yang dapat merangsang terbentuknya sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6. Proses metabolisme ini biasanya terjadi pada sitoplasma. Adapun reaksi kebocoran tersebut dapat terlihat dalam reaksi dan gambar berikut ini :



Gambar 2. Peran ROS dalam Proses Inflamasi (Valko, 2004)

Akibat begitu besarnya pengaruh radikal bebas terhadap kesehatan manusia maka tubuh memerlukan suatu asupan yang mengandung suatu senyawa yaitu antioksidan yang mampu menangkap dan menetralkan radikal bebas tersebut sehingga reaksi-reaksi lanjutan yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif dapat berhenti dan kerusakan sel dapat dihindari atau induksi suatu penyakit dapat dihentikan. Reaksi terminasi antioksidan biasanya menangkap radikal hidroksil ( $^{\bullet}OH$ ) pada tahap reaksi peroksidasi lemak, protein atau molekul lainnya pada membran sel normal sehingga

kerusakan sel dapat dihindari. Salah satunya yaitu melalui kandungan flavonoid, antioksidan dari tanaman tapak dara.

## 2.4 Tapak Dara

Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) sering dijumpai sebagai tanaman hias. Namun kenyataannya, ternyata tanaman ini membawa manfaat sebagai obat dari banyak penyakit yaitu salah satunya obat untuk penyakit kanker. Tapak Dara di Indonesia dikenal dengan nama kembang serdadu, kembang tembaga, atau kembang sari Cina. Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) memiliki nama lain yaitu *Vinca rosea*, *Ammocalis rosea*, atau *Lochnera rosea*. Nama bahasa Inggrisnya adalah *cape wrinkle* atau *rose wrinkle*.

Tanaman tapak dara memiliki tinggi batang yaitu 0,2 sampai 0,8 meter, mempunyai daun yang tergolong kelompok berdaun tunggal, daunnya berbentuk bundar memanjang, berwarna hijau, agak tebal dan mengkilap pada bagian atas. Bunga tapak dara mirip terompet dengan permukaan bulu halus yang tajuknya ada yang berwarna putih dan merah keunguan yang terdiri atas 5 kelopak, bunga tapak dara ini keluar dari ketiak daun. (Mahyiddin, 2010).



Gambar 3. Tanaman Tapak Dara

### 2.4.5 Taksonomi Tapak Dara

- Dunia : *Plantae*
- Divisi : *Magnoliophyta*
- Ordo : *Gentianales*
- Famili : *Apocynaceae*
- Genus : *Catharanthus*
- Spesies : *Catharanthus roseus*

#### 2.4.6 Kandungan Daun Tapak Dara

Menurut Wijayakusuma Hembing, 2005 ekstrak Tapak Dara dapat menghambat perkembangan sarkoma dengan tingkat keberhasilan 95,7%. Selain itu ternyata penggunaan daun Tapak Dara untuk mengobati kanker telah dipatenkan digunakan dalam bentuk injeksi vinblastine yaitu sebesar 0,1- 0,2 mg/kgBB dan vinkristin sebesar 0,02- 0,04 mg/kgBB. Sedangkan untuk pemberian untuk diseduh membutuhkan 6-15 g serbuk daun Tapak Dara. Dibenarkan oleh Dalimartha, 2007 mengemukakan bahwa dosis pemberian daun Tapak Dara pada manusia dewasa (50 kg) adalah 15 g.

Komponen senyawa aktif pada tanaman tapak dara banyak ditemukan, antara lain asam fenolik, flavonoid, dan alkaloid. Senyawa alkaloid pada daun tapak dara banyak ditemukan diantaranya vinblastin, vinkristin dan vindelin yang berperan sebagai antikanker (Aruna *et al*, 2015).

Vinblastin berperan sebagai zat anti metabolik dan juga mampu menurunkan sel darah putih. Kedua senyawa ini yang digunakan sebagai pengobatan kanker dan mengatur perubahan sulfat di dalam darah (Gamal *et al*. 2011). Vinkristin memiliki sifat antimitosis yaitu mengikat tubulin sebagai penyusun mikrotubul sehingga menghambat perakitan benang spindle yang diperlukan untuk pemisah kromosom pada tahap anafase mitosis, hal tersebut menyebabkan proses mitosis terhenti pada tahap metafase (S, Gajalakshmi *et al.*, 2013; Larbie *et al*, 2014).

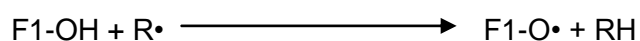
Menurut penelitian Kristanto *et al*, 2004 daun tapak dara memiliki kandungan antioksidan terbanyak daripada tanaman lain seperti pare dan brotowali. Hasil penelitian menunjukkan bahwa potensi aktivitas antioksidan terbesar yaitu pada daun tapak dara yaitu sebanyak 90,27%. Diduga terkait dengan kandungan senyawa bioaktif yang dimilikinya. Senyawa bioaktif tersebut adalah flavonol o-metiltransferase, derivat quinon dan alkaloid. Flavonol merupakan senyawa turunan flavonoid. Flavonoid dan turunannya bekerja sebagai antioksidan dengan cara 1) mengelat ion logam besi dan tembaga yang merupakan katalisator pembentukan radikal bebas; 2)

menghambat enzim yang berperan dalam pembentukan anion superoksida; dan 3) mereduksi radikal bebas. Sejalan dengan penelitian Wijaya *et al*, 2009 membuktikan bahwa daun tapak dara mengandung antioksidan dan imunomodulator. Pada penelitiannya menunjukkan bahwa daun tapak dara yang kering memiliki aktivitas antioksidan tertinggi. Daun tapak dara terbukti memiliki komponen aktif antioksidan yang mampu melindungi sel limfosit manusia dari oksidasi dan pelisisan sel oleh adanya oksidator (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Sejalan dengan penelitian (Rani, Jyoti & Kapoor, Manish, 2019) menunjukkan bahwa daun tapak dara memiliki antioksidan yang tinggi ditandai dengan hasil uji IC<sub>50</sub> yang rendah pada uji 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH).

Selain itu, tapak dara juga memiliki kandungan saponin yang memiliki aktifitas dapat menghemolisis sel darah merah dan anti inflamasi. Lalu, tapak dara juga mengandung tanin, tanin adalah senyawa metabolit sekunder yang terbentuk dengan kondensasi turunan flavonoid. Tanin bersifat menyamak kulit atau mempresipitasi gelatin dari cairan dan dikenal sebagai astringensi. Senyawa ini mampu berikatan dengan protein dan terbentuk kompleks tanin - protein yang larut dan tidak larut (Giner dan Cannas, 2001).

#### **2.4.7 Mekanisme Kerja Flavonoid**

Flavonoid mempunyai nilai potensial reduksi yang rendah sehingga mudah mereduksi radikal superoksida, peroksil, alkoksil dan hidroksil. Mekanisme dijalankan melalui donasi atom H



Selain dengan cara memadamkan radikal, flavonoid dapat menstabilkan radikal-radikal bebas yang terlibat dalam proses oksidasi dengan cara berikatan kompleks dengan senyawa flavonoid (Simamora, 2009). Flavonoid melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif, sehingga struktur membran sel dapat berfungsi dengan baik. Selain itu, kandungan flavonoid tapak dara ini berfungsi memperpanjang kelangsungan hidup, menekan pertumbuhan kankernya dan memberikan efek hepatoprotektif.

#### **2.5 Tikus Wistar Jantan**

Penelitian ini dilakukan dengan hewan coba tikus karena tikus adalah hewan coba yang paling sering digunakan dan keterdekatan dengan

manusia antara lain : mamalia, omnivora, mudah berkembang biak dan mudah dalam perawatannya, dan mempunyai metabolisme mirip manusia (Widiartini, 2013). Dalam hal ini yang digunakan yaitu tikus wistar karena ukuran tubuh tikus yang lebih besar dari mencit membuat tikus lebih disukai untuk berbagai penelitian. Tikus tidak pernah muntah dan tidak punya kelenjar empedu (Kusumawati, 2004). Selain itu, menurut buku praktikum farmakologi yang dikeluarkan oleh BPPSDM pada tahun 2016, tikus wistar banyak digunakan dalam penelitian toksikologi, penyakit infeksi, dan aging. Lalu, fungsi metabolik dan perilaku serta proses penyakit hampir sama dengan manusia. Tikus jantan digunakan karena sedikit berpengaruh oleh perubahan hormonal Sitepoe, 1992. Selain itu, tikus wistar jantan bila terkena DEN dalam waktu lama berdasarkan penelitian (Tolba, Kraus, Liedtke, Schwarz, & Weiskirchen, 2015) 100% tikus jantan mengalami tumor hati, sedangkan betina hanya 30%. Diasumsikan, karena hormon esterogen dapat menghambat hepatokarsinogenesis.

### **2.5.1 Pengkondisian Tikus Kanker**

Dietilnitrosamin merupakan senyawa nitrosamin yang merupakan salah satu karsinogen yang paling banyak terjadi dan sering dijumpai di lingkungan sekitar. Nitrosamin dikenal sebagai karsinogen yang signifikan menjadi ancaman bagi manusia. Biasanya banyak ditemukan di dalam makanan yang diawetkan, dibakar, dan digoreng, obat-obatan, minuman, bahan kimia pertanian, kosmetik, dan tembakau (Mukherjee *et al*, 2015). DEN telah dikaitkan dengan akumulasi hepatoseluler spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat mengakibatkan kerusakan oksidatif pada DNA dan nukleofil lainnya DEN diketahui menyebabkan kerusakan pada banyak enzim yang terlibat dalam perbaikan DNA sehingga bila lama-lama terpapar akan menyebabkan fibrosis, sirosis, lalu kanker (Paula Santos *et al.*, 2014).

Ketika diterapkan dalam dosis 10mg / kg Berat badan selama tiga atau empat minggu, DEN menginduksi perubahan yang kompatibel dengan penurunan kualitas fungsi hati selama patogenesis hati fibrosis. Bahkan aplikasi tunggal DEN pada 10 – 90mg / kg berat badan biasanya membuat efek hepatotoksik

karsinogenik yang ireversibel pada tikus (Tolba, Kraus, Liedtke, Schwarz, & Weiskirchen, 2015).

### 2.5.2 Pemberian Makanan

Kebutuhan zat gizi yang diperlukan untuk pertumbuhan tikus percobaan hampir sama dengan manusia, yaitu terdiri dari pati atau gula, serat (dapat berupa selulosa), minyak atau lemak yang mengandung asam lemak esensial (linoleat dan linolenat), protein yang mengandung 10 macam asam amino esensial, mineral atau elemen anorganik, dan vitamin larut air maupun larut lemak (Prangdimurti, 2007). Sejalan dengan Kusumawati (2004) mengatakan bahwa bahan dasar untuk membuat ransum harus bervariasi dan sesuai dengan kebutuhan zat gizi tikus. Kebutuhan pakan tikus setiap hari yaitu sebanyak 10 % dari bobot tubuhnya, jika bahan tersebut merupakan makanan kering (Priambodo, 1995 dalam Meihardini, 2003).

**Tabel 2. Kebutuhan Pakan Tikus dalam Sehari**

Bahan	%	Berat bahan pakan / kg (kg)
Tepung Jagung	75	0,75
Tepung Ikan	5	0,05
Tepung Tulang	1	0,01
Tepung Kedelai	10	0,10
Tepung Kacang Tanah	5	0,05
Mineral mix	0,2	0,002
Vitamin B Kompleks	1 blr/hari	1 blr
Minyak Goreng	1	0,01
Garam	0,2	0,002

Keterangan : pakan diberikan sebanyak 30 g/ tikus

### 2.5.3 Pemberian Teh Tapak Dara

Setiap harinya, tikus akan diberikan minum sebanyak 30 ml sebagaimana (Tolistiawaty, 2015), pemberian minum pada tikus yaitu sebanyak 3-6 ml/hari dengan bobot berat badan 20-40 g, sehingga tikus pada penelitian ini akan diberikan minum sebanyak 20 ml/hari. Selain itu untuk pembuatan teh tapak daranya dengan konsentrasi 1:10.(Daroini, 2006) yakni terdapat 1 gram serbuk tapak dara dalam 10 ml air sebagai seduhan.