

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi Kanker Hati**

Kanker atau tumor ganas adalah pertumbuhan sel atau jaringan yang tidak terkendali, terus bertumbuh dan bertambah, serta immortal atau tidak dapat mati. Sel kanker dapat menyusup ke jaringan sekitar dan dapat membentuk anak sebar. (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013). Menurut WHO, kanker adalah istilah umum untuk satukelompok besar penyakit yang dapat mempengaruhi setiap bagian dari tubuh. Istilah lain yang digunakan adalah tumor ganas dan neoplasma (WHO, 2014).

Penyakit ini memiliki karakteristik berupa adanya gangguan atau kegagalan mekanisme pengaturan multiplikasi pada organisme multiseluler, sehingga terjadi perubahan perilaku sel yang tidak terkontrol. Perubahan tersebut disebabkan adanya perubahan atau transformasi genetik, terutama pada gen-gen yang mengatur pertumbuhan, yaitu protoonkogen dan gen penekan tumor. Sel-sel yang mengalami transformasi terus menerus berproliferasi dan menekan pertumbuhan sel normal (Achmad, 2011).

Kegagalan sel untuk mengalami kematian sel apoptotik mungkin melibatkan patogenesis dari sejumlah penyakit manusia yang meliputi penyakit-penyakit yang dikarakterisasi dengan terjadinya akumulasi sel, yaitu kanker, penyakit autoimun, dan penyakit viral tertentu. Akumulasi sel dapat berasal dari proliferasi. Keseimbangan antara jumlah sel yang diproduksi tubuh dan yang mati pada kebanyakan organ dan jaringan hewan dewasa dipertahankan dengan baik, hal ini diawasi dengan sistem pengontrol yang baik salah satu diantaranya dengan peristiwa apoptosis yang biasanya dikontrol oleh suatu gen dan reseptornya. Salah satu diantaranya adalah Gen Supresor Tumor /Kanker p53. Kadang-kadang apabila respon imun tidak bekerja normal maka pertumbuhan sel tidak dapat dikontrol, sel membentuk klon yang berkembang dan menimbulkan tumor atau kanker atau neoplasma. Misalnya apabila Gen Supresor Tumor / Kanker p53 mengalami mutasi akibat adanya sel sel asing (antigen) seperti radiasi kemoterapi, virus

dan zat-zat karsinogenik maka sel-sel DNA akan mengalami metastase dan selanjutnya berproliferasi. (I Made, 2014)

Istilah tumor kurang lebih merupakan sinonim dari istilah neoplasma. Semua istilah tumor diartikan secara sederhana sebagai pembengkakan atau gumpalan dan kadang-kadang istilah “ tumor sejati” dipakai untuk membedakan neoplasma dengan gumpalan lainnya. Neoplasma dapat dibedakan berdasarkan sifat-sifatnya; ada yang jinak, ada pula yang ganas (Price *et al.*, 2006)

Menurut Schneider (1997), kanker terjadi oleh karena kerusakan atau transformasi protoonkogen dan gen penghambat tumor sehingga terjadi perubahan dalam cetakan protein dari yang telah diprogramkan semula yang mengakibatkan timbulnya sel kanker. Oleh karena itu, terjadi kekeliruan transkripsi dan translasi gen, sehingga terbentuk protein abnormal yang terlepas dari kendali normal pengaturan dan koordinasi pertumbuhan dan diferensiasi sel. Pengaturan sifat individu ini dilakukan oleh gen (DNA) dengan pembentukan protein melalui proses transkripsi dan translasi.

Keganasan pada sel eukariota terjadi akibat adanya perubahan perilaku sel yang abnormal, yaitu sel mempunyai kemampuan proliferasi dan diferensiasi yang sangat tinggi. Perubahan perilaku tersebut terjadi karena sel mengekspresikan berbagai protein yang abnormal. Berbagai protein abnormal muncul karena sel mengalami mutasi/kecacatan gen, khususnya gen yang mengkode protein, yang sangat berperan pada pengaturan siklus pembelahan sel (Schneider, 1997). Telah diidentifikasi empat golongan gen yang memainkan peranan penting dalam mengatur sinyal mekanisme faktor pertumbuhan dan siklus sel itu sendiri, termasuk protoonkogen yang mendorong pertumbuhan, gen penekan kanker (*tumor suppressor gene*) yang menghambat pertumbuhan (anti-onkogen), gen yang mengatur kematian sel terencana (*programmed cell death*), atau apoptosis dan gen yang mengatur perbaikan DNA yang rusak (Kumar *et al.*, 2007; Price *et al.*, 2006)

Kanker hati merupakan pertumbuhan sel yang abnormal, cepat, dan tidak terkendali pada hati sehingga merusak bentuk dan fungsi organ hati. Dalam keadaan normal, sel hati akan membelah diri jika ada

penggantian sel-sel hati yang telah mati dan rusak. Sebaliknya sel kanker akan membelah terus sehingga terjadi pertumpukan sel baru yang menimbulkan desakan dan merusak jaringan normal pada hati. Kanker hati primer atau karsinoma hepatoseluler merupakan kanker hati yang sering dijumpai di dunia (Ariani, 2017).

## **2.2 Patogenesis Kanker Hati**

Penyakit kanker ditandai dengan pembelahan sel tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis) (Sunaryati, 2011). Kanker adalah istilah yang dipakai untuk menunjukkan neoplasma ganas dan ada banyak tumor atau neoplasma lain yang tidak bersifat kanker (Price et al., 2006). Neoplasma secara harfiah berarti "pertumbuhan baru". Suatu neoplasma, sesuai definisi Wills, adalah "massa abnormal jaringan yang pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkoordinasikan dengan pertumbuhan jaringan normal serta terus demikian walaupun rangsangan yang memicu perubahan tersebut telah berhenti." (Kumaret al., 2007). (Magee et al., 2017)

Pada sirosis hati, metabolik dan cedera oksidatif menyebabkan peradangan siklik, nekrosis, dan regenerasi kompensasi berulang, dan peningkatan pergantian dari hepatosit selama beberapa dekade yang menimbulkan akumulasi dari kesalahan genetik dan mutasi seperti *point mutations*, delesi di TP53, AXIN1, dan CTNNB1; *chromosomal gains*; *telomere erosions*; dan *telomere reactivation*. Mereka juga menjalani aktivasi protoonkogen seperti jalur RAS-MAPK dan  $\beta$ -catenin, yang menghasilkan terbentuknya populasi monoklonal dari hepatosit displasia di focus dan nodul (Gideon, 2018)

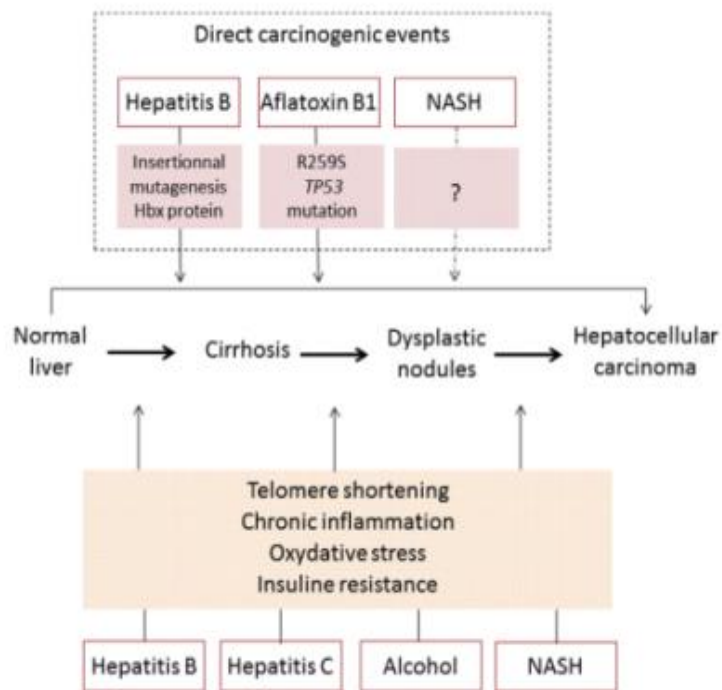


Fig. 1. The multistep process of liver carcinogenesis and the role of etiologies.

## Gambar 2. Patogenesis Kanker Hati

Karsinoma hepatoseluler merupakan salah satu tumor dengan faktor etiologi yang paling dikenal. Karsinoma hepatoseluler umumnya merupakan perkembangan dari hepatitis kronis atau sirosis di mana ada mekanisme peradangan terus menerus dan regenerasi dari sel hepatosit. Cedera hati kronis yang disebabkan oleh HBV, HCV, konsumsi alkohol yang kronis, steatohepatitis alkohol, hemokromatosis genetik, sirosis biliaris primer dan adanya defisiensi  $\alpha$  antitrypsin menyebabkan kerusakan hepatosit permanen yang diikuti dengan kompensasi besar-besaran oleh sel proliferasi dan regenerasi dalam menanggapi stimulasi sitokin (Line et al., n.d.). Akhirnya, fibrosis dan sirosis berkembang dalam pengaturan *remodelling* hati secara permanen, terutama didorong oleh sintesis komponen matriks ekstraseluler dari sel-sel stellata hati. (li & Pustaka, n.d.)

### 2.3 Faktor Resiko Kanker

Karsinoma Hepatoselular (KSH) lebih sering terjadi pada lakilaki, dan pada Asia-pasific termasuk Negara Indonesia, KSH 4x lipat lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan. Sekitar 70-90% pasien dengan KSH memiliki riwayat penyakit kronis hepar dengan factor risiko mayor seperti virus Hepatitis B (VHB) dan C (VHC), penyakit hepar akibat alcohol dan steatohepatitis non-alkohol.

Faktor risiko penyakit kanker yang pertama adalah faktor genetic, kedua yaitu faktor karsinogen yang diantaranya yaitu zat kimia, radiasi, virus, hormone, dan iritasi kronis, lalu yang ketiga adalah faktor perilaku atau gaya hidup, makanan yang terkontaminasi aflatoksin, diantaranya yaitu merokok, pola makan yang tidak sehat, konsumsi alcohol, dan kurang aktivitas fisik (Klinis, 2017)

Sebesar 50-80% VHB bertanggung jawab terhadap kejadian KSH. Hubungan infeksi kronik VHB dan KSH diketahui oleh karena adanya hepatitis B e-antigen (HBeAg), level serum alanin, ↓aminotransferase, dan sirosis hepar. Prediktor terjadinya KSH pada pasien dengan infeksi VHB adalah dengan level VHB DNA, dikatakan risiko KSH terjadi apabila terdapat level HBV DNA >2,000 IU/mL setara dengan 10,000 kopi/mL. Infeksi VHC menyebabkan inflamasi kronik, proliferasi, dan sirosis hati. Sirosis hati akibat VHC dapat meningkatkan risiko KSH, risikonya bervariasi bergantung dengan derajat fibrosis hati akibat infeksi. (Wijyaningrum et al., 2020)

Pola makan dan status gizi juga menjadi salah satu faktor risiko, Penentuan status gizi yang digunakan adalah perbandingan berat badan dalam kg dengan tinggi badan dalam meter kuadrat dinyatakan dalam indeks massa tubuh atau IMT (Wulandari & Adelina, 2020). Makanan yang mengandung aflatoksin B1 dapat ditemukan pada makanan tradisional seperti biji-bijian, jagung, singkong, kacang tanah, dan kacang kedelai yang difermentasi. Aflatoksin B1 dapat menyebabkan mutasi DNA, terutama gen p53 yang merupakan gen penekan tumor, sehingga menurunkan gen p53 sebesar 30-60%, dan meningkatkan terjadinya KSH. (Wijyaningrum et al., 2020)

Alkohol merupakan salah satu faktor risiko terjadinya sirosis hepatis karena menyebabkan hepatitis alkoholik yang kemudian dapat berkembang menjadi sirosis hepatis. (Made et al., 2012)

#### **2.4 Terapi Diet Kanker Hati**

Penurunan berat badan yang terjadi terus menerus pada pasien kanker disebabkan oleh adanya penurunan intake energy, ataupun pengeluaran energy (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. Penyakit DM dapat menimbulkan berbagai komplikasi baik akut maupun kronis<sup>6</sup>. Mengingat prevalensinya yang tinggi dan meningkat, menimbulkan komplikasi yang cukup berat, serta mempengaruhi kualitas sumber daya manusia dan peningkatan biaya kesehatan cukup besar (Sari et al., 2020). Tingginya kadar glukosa darah selanjutnya dapat menyebabkan menurunnya nafsu makan pasien. Oleh sebab itu makan pagi merupakan waktu makan yang tepat dibandingkan waktu makan lainnya karena pagi hari keadaan kadar glukosa darah adalah yang terendah. 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 merasacepat kenyang dan tidak nafsu makan

Untuk menunjang keberhasilan pengobatan kankerperlu adanya dukungan gizi yang optimal dengan memperhatikan kebutuhan zat gizi dan tujuan pemberian zat gizi pasien kanker.

Tujuan pemberian pasien diet kanker diantaranya adalah mencegah terjadinya penurunan berat badan (jangka pendek), mencapai dan memelihara berat badan normal (jangka panjang), mengganti zat gizi yang hilang karena efek pengobatan, memenuhi kebutuhan zat gizi untuk mencegah terjadinya malnutrisi, mencegah terjadinya infeksi dan komplikasi lebih lanjut, memenuhi kebutuhan mikronutrien, dan juga menjaga keseimbangan tubuh. Pada penelitian yang dilakukan, diharapkan pemberian intervensi berupa the tapak dara,

dapat menekan terjadinya infeksi sehingga kadar serum albumin tidak menurun.

Diet yang dianjurkan untuk pasien kanker adalah diet dengan tinggi protein dengan jumlah 1,5-2 g/kgBB dengan tujuan untuk mengganti kehilangan berat badan, tinggi kalori yaitu 25-35 kkal /kgBB untuk mengganti simpanan dalam tubuh bila pasien berat badan kurang. Bila terjadi infeksi perlu tambahan kalori sesuai dengan keadaan infeksi. Makanan sebaiknya diberikan lebih banyak pada pagi hari. Porsi pemberian makanan diberikan dengan porsi kecil dan sering. Makanan formula sonde dapat diberikan sesuai kondisi pasien. Bila kehilangan berat badan mencapai lebih dari 20% dapat diberikan Total Parenteral Nutrition (TPN), sesuai dengan kondisi pasien. (Penelitian & Tidak, 1996)

Penelitian yang dilakukan oleh Siti pada tahun 2016 mendapatkan hasil bahwa, ditemukan 79,6% pasien dengan kualitas hidup yang membaik dan 20,4% yang menetap, pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terapi komplementer alternatif dapat meningkatkan kualitas hidup pada pasien tumor/kanker. Sebanyak 3,1% pasien yang hanya diterapi jamu saja tanpa diterapi konvensional mengalami kejadian yang tidak diinginkan berupa mual, muntah, alergi pada kulit, rasa kembung dan cepat kenyang, dan masa perdarahan menstruasi yang lebih pendek dari satu minggu. (Hasanah & Widowati, 2016) Maka dari itu, peran herbal untuk pasien kanker adalah sebagai terapi komplementer.

## **2.5 Tapak Dara**

Potensi Tapak Dara Sebagai Obat Tradisional dan Dampak Negatifnya *Catharanthus roseus* atau yang dikenal dengan tapak dara adalah tanaman yang termasuk ke dalam family Apocynaceae, sebagian besar tanaman ini dibudidayakan sebagai tanaman hias. Tapak dara merupakan jenis tanaman herba yang dapat tumbuh hingga mencapai 1 meter, termasuk tanaman yang bersifat perennial atau dapat hidup kurang lebih selama dua tahun. Daunnya berwarna hijau berbentuk lonjong dan bunganya memiliki 5 helai mahkota berbentuk terompet, warna bunga ada yang putih, merah muda, atau putih dengan bercak merah ditengahnya (Biologi et al., 2018)

Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) tumbuhan ini berasal dari Amerika tengah, tumbuh liar dan banyak ditanam sebagai tanaman hias. Tumbuhan semak menahun ini terdapat pada dataran rendah sampai ketinggian 1800 m diatas permukaan air laut, dapat tumbuh pada bermacam-macam iklim, baik ditempat terbuka maupun tertutup.

Tumbuhan ini dapat diperbanyak dengan biji, setek batang, atau akar. Habitus herba atau semak yang tumbuh tegak, bercabang banyak, tinggi mencapai 120 cm. Batangnya berkayu pada bagian bawah, bergetah putih, bentuk batang bulat, berwarna merah tengguli, berambut halus. Daunnya tunggal, agak tebal, tersusun berhadapan bersilang, berbentuk bundar memanjang atau bulat telur, pangkal daun meruncing dan bertangkai, kedua permukaan daun berambut halus. Bunga tunggal, keluar dari ujung tangkai dan ketiak daun dengan lima helai mahkota bunga, bentuknya seperti terompet, berwarna putih, ungu, merah muda atau putih dengan warna merah ditengahnya, tabung mahkota bunga sepanjang 22-30 mm. Buahnya berupa buah berbumbung berbulu, berisi banyak biji yang berwarna hitam, menggantung pada batang, warna buah hijau atau hijau pucat.

Tapak Dara pada umumnya berkhasiat mengatasi Tekanan darah tinggi (Hipertensi), Kencing manis (*diabetes mellitus*), kencing sedikit (*oliguria*), Hepatitis, Perdarahan akibat turunnya jumlah trombosit (*Primary throm bocytopenic purpura*), Malaria, Sukar buang air besar (sembelit), Kanker : penyakit Hodgkin's, chorionic epithelioma, leukimia limfosit akut, leukimia monositik akut, limfosarkoma, dan retikulum sel sarkoma.

Klasifikasi Tapak Dara, Pingka (Bahasa Indonesia : Tapak Dara; Nama Latin : *Catharanthus raseus*) merupakan tumbuhan liar yang biasa tumbuh subur di padang atau di pekarangan. Tumbuhan ini memiliki batang yang berbentuk bulat dengan berukuran kecil, berkayu, beruas dan bercabang serta berambut. Daunnya merupakan daun tunggal, berbentuk bulat telur, ujung daun tumpul, tepi daun bergerigi, berwarna hijau. Bunga yang biasanya berwarna putih atau ungu, terdiri atas 5 helai mahkota daun dengan permukaan berbuluh halus.



Berikut adalah contoh gambar tanaman tapak dara



Gambar 3. Tanaman Tapak Dara

Sumber : <https://manfaat.co.id/manfaat-daun-tapak-dara>

Taksonomi tumbuhan Menurut Thomas (2005 : 13), kedudukan Tanaman *Pingka* atau Tapak Dara dalam taksonomi tumbuhan adalah sebagai berikut:

Kingdom: Plantae (Tumbuhan)

Subkingdom: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)

Super Divisi: Spermatophyta (Menghasilkan biji)

Divisi: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)

Kelas: Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)

Sub Kelas: Asteridae

Ordo: Gentianales

Famili: Apocynaceae

Genus: *Catharanthus*

Spesies: *Catharanthus roseus* (L.) G. Don

Berdasarkan penelitian yang telah ada terhadap daun tapak dara bahwa tapak dara mengandung senyawa fitokimia yakni alkaloid vinka (vinkristin, vinblastin, dan vinorelbin), flavonoid dan isoflavonoid. Senyawa yang paling dominan yakni alkaloid vinka yaitu vinkristin, vinblastin dan vinorelbin. Zat itu merupakan bahan organik yang mengandung nitrogen. Sedangkan senyawa lainnya seperti flavonoid memiliki sifat antioksidan, antidiabetik, antikanker, antiseptik, dan anti-inflamasi. Sedangkan akar tapak dara mengandung alkaloid, saponin, flavanoid, dan tanin ( Dalimartha, 2008).

Alkaloid merupakan golongan zat yang tumbuhan sekunder yang terbesar. Alkaloid memiliki kemampuan sebagai antibakteri. Mekanisme

yang diduga adalah dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Robinson, 1995).

Saponin mula-mula diberi nama demikian karena sifatnya yang menyerupai sabun (bahasa latin *sapo* berarti sabun). Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat yang menimbulkan busa jika dikocok dalam air dan pada konsentrasi rendah sering menyebabkan hemolisis sel darah merah (Robinson, 1995).

Flavonoid Golongan terbesar flavonoid berciri mempunyai cincin piran yang menghubungkan rantai tiga-karbon dengan salah satu dari cincin benzena. Flavonoid mencakup banyak pigmen yang paling umum dan terdapat pada seluruh dunia tumbuhan mulai dari fungus sampai angiospermae. Flavonoid terdapat dalam semua tumbuhan hijau sehingga dapat ditemukan pada setiap ekstrak tumbuhan. Flavonoid adalah kelas senyawa yang disajikan secara luas di alam. Hingga saat ini, lebih dari 9000 flavonoid telah dilaporkan, dan jumlah kebutuhan flavonoid bervariasi antara 20 mg dan 500 mg, terutama terdapat dalam suplemen makanan termasuk teh, anggur merah, apel, bawang dan tomat. Flavonoid ditemukan pada tanaman, yang berkontribusi memproduksi pigmen berwarna kuning, merah, oranye, biru, dan warna ungu dari buah, bunga, dan daun. (Arifin & Ibrahim, 2018)

Tanin merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman dan disintesis oleh tanaman. Tanin tergolong senyawa polifenol dengan karakteristiknya yang dapat membentuk senyawa kompleks dengan makromolekul lainnya. Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin yang mudah terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin yang mudah terhidrolisis merupakan polimer *gallic* atau *ellagic acid* yang berikatan ester dengan sebuah molekul gula, sedangkan tanin terkondensasi merupakan polimer senyawa flavanoid dengan ikatan karbon-karbon (Waghorn & McNabb, 2003; Westendarp, 2006).

Antioksidan adalah senyawa yang dapat menangkap radikal bebas. Radikal bebas dihasilkan karena beberapa faktor, seperti asap, debu, polusi, kebiasaan mengonsumsi makanan cepat saji yang tidak seimbang antara karbohidrat, protein dan lemaknya. Senyawa antioksidan akan mendonorkan satu elektronnya pada radikal bebas yang tidak stabil sehingga radikal bebas ini bisa dinetralkan dan tidak lagi mengganggu metabolisme tubuh. (Rahmi, 2017). Dalam pengertian kimia, senyawa antioksidan adalah senyawa pemberi elektron (*electron donors*), secara biologis, pengertian antioksidan adalah senyawa yang mampu menangkal atau meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh. Antioksidan bekerja dengan cara mendorong satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktivitas senyawa oksidasi tersebut bisa dihambat.

Berdasarkan mekanisme kerjanya antioksidan digolongkan menjadi 3 kelompok yaitu antioksidan primer, sekunder, dan tersier. Antioksidan primer (antioksidan endogenus) Antioksidan primer disebut juga antioksidan enzimatis. Suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan primer, apabila dapat memberikan atom hidrogen secara cepat kepada senyawa radikal, kemudian radikal antioksidan yang terbentuk segera berubah menjadi senyawa yang lebih stabil. Antioksidan primer bekerja dengan cara mencegah pembentukan senyawa radikal bebas baru atau mengubah radikal bebas yang telah terbentuk menjadi molekul yang kurang reaktif. Antioksidan primer meliputi enzim superoksida dimutase (SOD), katalase, glution peroksida (GSH-Px). Sebagai antioksidan enzim-enzim tersebut menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai (polimerisasi) kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil.

Antioksidan sekunder (antioksidan eksogenus) Antioksidan sekunder disebut juga antioksidan eksogenus atau non-enzimatis. Antioksidan dalam kelompok ini juga disebut pertahanan preventif. Antioksidan non-enzimatis dapat berupa komponen non-nutrisi dan komponen nutrisi dari sayuran dan buah-buahan. Kerja sistem antioksidan non-enzimatik yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya.

Akibatnya, radikal bebas tidak akan bereaksi dengan komponen selular. Antioksidan sekunder meliputi vitamin E, vitamin C, karoten, flavanoid, asam urat, bilirubin, dan albumin. Senyawa antioksidan dan non-enzimatis bekerja dengan cara menangkap radikal bebas (*free radical scavenger*), kemudian mencegah reaktivitas amplifikasinya. Ketika jumlah radikal bebas berlebihan, kadar antioksidan non-enzimatik yang dapat diamati dalam cairan biologis menurun

Antioksidan Tersier Kelompok antioksidan tersier meliputi sistem enzim DNA-*repair* dan methionin sulfoksida reduktase. Enzim-enzim ini berfungsi dalam perbaikan biomolekular yang rusak. Akibat reaktivitas radikal bebas kerusakan DNA yang terinduksi senyawa radikal bebas didirikan oleh rusaknya *single* dan *double strand*, baik gugus non-basa maupun basa (Winarsi, 2007)

Ekstrak simplisia adalah sediaan yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan masa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa hingga memenuhi standar baku yang telah ditetapkan (Sudjadi, 1998).

Tujuan Ekstraksi, Ekstraksi merupakan proses melarutkan komponen-komponen kimia yang terdapat dalam suatu bahan alam dengan menggunakan pelarut yang sesuai dengan komponen yang diinginkan. Pemilihan pelarut harus memenuhi kriteria: murah, dan mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar, selektif, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, diperbolehkan oleh peraturan (Harbone, 1996). Tujuan ekstraksi adalah untuk menarik komponen-komponen kimia yang terdapat dalam bahan alam baik dari tumbuhan, hewan dengan pelarut organik tertentu. Proses ekstraksi ini berdasarkan pada kemampuan pelarut organik untuk menembus dinding sel dan masuk dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut dalam pelarut organik dan karena adanya perbedaan konsentrasi di dalam dan konsentrasi di luar sel, mengakibatkan terjadinya difusi pelarut organik yang mengandung zat aktif ke luar sel. Proses ini berlangsung terus –

menerus sampai terjadi keseimbangan konsentrasi zat aktif di dalam dan di luar sel (Sudjadi, 1998).

Maserasi merupakan proses penyarian senyawa kimia secara sederhana dengan cara merendam simplisia atau tumbuhan pada suhu kamar dengan menggunakan pelarut yang sesuai sehingga bahan menjadi lunak dan larut. Penyarian zat-zat berkhasiat dari simplisia, baik simplisia dengan zat khasiat yang tidak tahan pemanasan. Sampel biasanya direndam selama 3-5 hari, sambil diaduk sesekali untuk mempercepat proses pelarutan komponen kimia yang terdapat dalam sampel. Maserasi dilakukan dalam botol yang berwarna gelap dan ditempatkan pada tempat yang terlindung cahaya. Ekstraksi dilakukan berulang-ulang kali sehingga sampel terekstraksi secara sempurna yang ditandai dengan pelarut pada sampel berwarna bening. Sampel yang direndam dengan pelarut tadi disaring dengan kertas saring untuk mendapat maseratnya. Maseratnya dibebaskan dari pelarut dengan menguapkan secara *in vacuo* dengan rotari evaporator (Sudjadi, 1998).

## **2.6 Dietilnitrosamin**

Pembentukan nitrosamine dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti konsentrasi reaktan, keasaman, suhu, lama penyimpanan, kebiasaan dari amine, adanya katalisator atau inhibitor. Makin tinggi konsentrasi nitrit dan senyawa amin, maka makin mudah terjadi pembentukan nitrosamine. Pada kondisi asam (pH rendah), pemanasan pada suhu tinggi atau makin lama penyimpanan bahan-bahan yang mengandung nitrit dan amin, maka akan meningkatkan pembentukan nitrosamine.

Dietilnitrosamin (DEN) adalah senyawa nitrosamine yang merupakan salah satu karsinogen yang paling banyak terjadi terutama menyerang organ seperti hati, ginjal, paru-paru, kulit, dan mata. DEN mempunyai beberapa nama lain yaitu NDEA; DENA; DEN; DANA Diethylnitrosamine; Diethylnitroso-amine; Nitrosodiethylamine. Senyawa ini berbentuk cair, berwarna kuning, bersifat stabil, namun peka terhadap cahaya, mudah terbakar.

DEN diketahui bersifat karsinogenik yang kuat sehingga dengan jumlah sedikit dan dosis rendah saja sudah bisa menimbulkan keganasan. DEN dilaporkan hadir dalam berbagai makanan seperti

susu kering non lemak, rokok, ikan asin, keju, daging curing dan minuman beralkohol. Tingkat toleransi N-nitrosamin di dalam tubuh berkisar antar 5 sampai 10 µg/kg dari berat tubuh, Negara Amerika Serikat (USA) telah mengatur tingkat toleransi untuk N-nitrosamin sebesar 10.0 µg/kg sebagai batas maksimum peredaran produk di pasar. (Sucipto, 2012) Jangka panjang akibat DEN dapat menyebabkan kerusakan hati atau fibrosis.

DEN sering hadir dalam lingkungan manusia, karena penggunaannya yang luas atau pun pembentukannya. Sejak adanya penemuan aktivitas karsinogenik dari senyawa ini, banyak yang sering membandingkan dengan senyawa kimia lainnya. DEN menghasilkan produk pro mutagenik, O6-etil deoksi guanosin dan O4 dan O6-etil deoksi timidin di hati yang akan mengarah ke stres oksidatif dan pada tahap awal akan timbul peradangan bahkan kemudian dapat menyebabkan kanker hepar. Metabolisme DEN akan menyebabkan timbulnya Reative Oxygen Species (ROS). Dalam keadaan normal hepar, DEN dimetabolisme oleh CYP450 sehingga menghasilkan ROS yang termasuk dalam kelompok radikal bebas. Sumber utama ROS bisa berasal dari mitokondria hepatosit, makrofag yang diaktifkan, merangsang sel Kupfer untuk mengeluarkan sitokin (seperti MIP-2, IP-102, MIP-1α, MCP-1), dan infiltrasi neutrophil. Kelebihan ROS termasuk O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, dan NO, dapat menyebabkan peroksidasi lipid, oksidasi protein, kerusakan DNA dan mutagenesis terkait dengan berbagai tahap pada peradangan hepar.

Induksi sitokrom CYP450 dan nitrat oksida sintase diinduksi (iNOS) memberikan kontribusi lebih untuk stres oksidatif dalam hati yang rusak. ROS juga dapat memicu translokasi faktor-kappa nuklir B (NF-kB) ke inti dan aktivasi beberapa sinyal inflamasi untuk melepaskan sitokin dan molekul adhesi yang berkontribusi untuk memajukan produksi ROS, sehingga menimbulkan respon inflamasi, apoptosis dan kematian sel. Untuk menyingkirkan radikal bebas tubuh mempunyai beberapa mekanisme salah satunya dengan antioksidan endogen yang bekerja dengan menghambat pembentukan radikal bebas.

Ketika DEN diberikan kepada tikus secara sistemik padadosis 30 mg / kg, itu didistribusikan secara merata di antara berbagai organ

dandimetabolisme benar-benar di sekitar 5 jam, sedangkan DEN dimetabolisme ke tikus pada tingkat sekitar 4% dari dosis (200 mg / kg) per jam. Dalam kedua kasus tersebut metabolisme paling dominan terjadi terutama di hati walaupun terjadi juga pada organ lain, seperti ginjal dan saluran pernapasan.

## **2.7 Albumin**

Albumin merupakan protein terbanyak dalam plasman dan membentuk sekitar 60% dari total plasma manusia. Albumin berada pada plasma (40%) dan ruang ekstraseluler (60%). Albumin disekresikan oleh hati. Setiap hari, hati akan mensekresikan 25% dari semua sintesis protein berupa albumin yaitu sebanyak 12 gram. Albumin mulanya berbentuk preproteinyaitu protein prekursor yang ketika memasuki retikulum endoplasm kasar akan mengeluarkan peptida dan heksapeptida di terminal amino. Ketika protein tersebut disekresikan, maka rantainya akan diputus (Murray, Granner, dan Rodwell, 2014). Albumin berbentuk elips sehingga viskositasnya lebih rendah dibanding fibrinogen. Ikatan albumin terdiri dari rantai polipeptida yang mengandung 585 asam amino dan 17 ikatan disulfida (Murray, Granner, dan Rodwell, 2014). Kadar albumin bergantung dengan asupan protein yang merupakan bentuk kompleks dari asam amino. Asam amino seperti triptofan, lisin, ortinin, arginine, prolin, treonin, dan fenilalanin akan merangsang pembentukan albumin. Hormon yang memengaruhi sintesis albumin oleh hepar adalah hormon pertumbuhan, insulin, korteks adrenal, dan testosteron (Busher 1990; Murray, Granner, dan Rodwell, 2014)

Albumin berfungsi untuk membentuk jaringan baru dan mengganti jaringan yang rusak atau mati. Albumin dapat digunakan menjadi salah satu indikator penentuan status kesehatan dan lama rawat inap di rumah sakit. Berdasarkan penelitian mengenai hubungan antara kadar albumin serum awal dengan lama rawat inap dan status pulang pasien dewasa di rumah sakit didapatkan hasil bahwa pasien dengan albumin kurang mempunyai kemungkinan 1,89 kali lebih lama masa rawat inapnya dibanding dengan pasien dengan albumin normal (Kurdanti, 2004). Albumin serum juga digunakan sebagai salah satu faktor penentu prognosis di rumah sakit. Penurunan albumin serum akan memperburuk

prognosis penyakit seseorang karena resiko untuk mengalami penyakit infeksi lebih tinggi. Seperti penelitian yang dilakukan pada anak gizi buruk yang dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya, membuktikan bahwa kadar albumin serum pada anak gizi buruk dengan infeksi lebih rendah dibandingkan dengan anak gizi buruk tanpa infeksi. Artinya, anak gizi buruk dengan kadar albumin rendah lebih beresiko mengalami penyakit infeksi (Widjaja, 2013). Albumin memiliki berat molekul ringan dan konsentrasi yang tinggi, sehingga albumin dapat mengatur tekanan osmotik plasma dengan menjaga keseimbangan distribusi air di tubuh. Apabila kadar albumin rendah (hipoalbuminemia), maka akan terjadi penimbunan cairan dalam jaringan (edema) (Murray, Granner, dan Rodwell, 2014).

Hipoalbuminemia ( $\leq 2,5$  g/dL) dan edema merupakan salah satu tanda dari Sindrom Nefrotik (SN). Penelitian yang dilakukan pada 29 anak yang terdiagnosis SN di rumah sakit dr. Hasan Sadikin Bandung membuktikan bahwa semakin rendah kadar albumin maka semakin besar persentase edema pada anak penderita SN (Novina, 2014). Selain menjaga tekanan osmotik, albumin juga berperan untuk mengangkut beberapa komponen darah seperti ion, bilirubin, hormon, enzim, obat-obatan, asam lemak bebas, vitamin, kalsium, hormon steroid tertentu, bilirubin, tembaga, zink, dan triptofan plasma (Murray, Granner, dan Rodwell, 2014; Pedoman Interpretasi Data Klinik, 2011). Kadar albumin serum juga akan memengaruhi kalsium serum. Setiap penurunan 1 g/dL konsentrasi albumin serum, maka konsentrasi serum total kalsium akan mengalami penurunan sebanyak 0,8 mEq/dL (Pedoman Interpretasi Data Klinik, 2011). Penelitian tentang hubungan antara kadar albumin dan kalsium serum pada sindrom nefrotik anak membuktikan adanya hubungan linear positif yang artinya semakin rendah kadar albumin serum, maka semakin rendah juga kadar kalsium serumnya (Garniasih, 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Winda dkk pada tahun 2013 dengan judul "Analisis Kadar Albumin Serum terhadap *Aspartate Transaminase (AST)*, *Alanin Transaminase (ALT)* dan Rasio De Ritis pada Pasien Hepatitis B di RSUP Sanglah, Denpasar" mendapatkan hasil bahwa terdapat penurunan kadar albumin pada pasien hepatitis B. Penurunan kadar albumin berhubungan dengan peningkatan AST, ALT



dan Rasio De Ritis. Hepatitis B sendiri merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus hepatitis B (HBV) ditandai dengan adanya inflamasi pada hati. (Winda, 2013)

Nilai Normal Albumin Nilai rujukan untuk kadar albumin normal adalah 3,5 - 5,0 g/dL (Pedoman Interpretasi Data Klinik, 2011). Kadar albumin akan mengalami peningkatan pada kondisi dehidrasi. Sebaliknya, kadar albumin akan menurun pada kondisi-kondisi klinis seperti stadium akhir pada penyakit hati, sindroma malabsorpsi, hipertiroid, kehamilan, infeksi kronik, luka bakar, asites, sirosis, sindrom nefrotik, perdarahan dan malnutrisi (Busher, 1990; Pedoman Interpretasi Data Klinik, 2011). Secara garis besar penyebab rendahnya kadar albumin ada tiga, pertama karena berkurangnya sintesis albumin akibat malnutrisi dan gangguan sintesis pada penyakit hati, kedua yaitu berkurangnya absorpsi albumin akibat sindrom malabsorpsi, dan terakhir karena peningkatan ekskresi albumin dari tubuh seperti pada sindroma nefrotik dan luka bakar (Busher, 1990)