

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Hepar merupakan organ esensial untuk kehidupan. Jejas pada sel hepar menyebabkan fungsi hepar terganggu. Kerusakan sel hepar dapat terjadi karena pengaruh merusak proses metabolik, toksik, mikroba, sirkulasi dan neoplastik.<sup>1</sup> Secara mikroskopis, bentuk kerusakan sel hepar dapat berupa nekrosis, degenerasi dan fibrosis.<sup>2,3</sup> Hepar memiliki fungsi vital dalam detoksifikasi bahan toksik. Efek toksik obat-obatan sering terlihat dalam hepar, dikarenakan hepar berperan sentral dalam detoksifikasi semua obat dan bahan asing baik yang bersifat toksik atau tidak yang masuk tubuh. Hepar akan mengubah struktur obat yang lipofilik menjadi hidrofilik sehingga mudah dikeluarkan dari tubuh melalui urin atau empedu.<sup>4</sup> Hal ini menyebabkan hepar menjadi sering terpapar dengan zat-zat toksik yang mengakibatkan kerusakan sel hepar. Paparan bahan asing yang bersifat karsinogenik dapat berakibat proliferasi sel yang berlebihan, sehingga terjadi kanker hepar.<sup>5</sup>

Penyakit kanker hati adalah kanker keenam yang paling sering ditemukan, dan jenis kanker kedua yang menyebabkan kematian akibat penyakit kanker di Asia Pasifik dan jenis kanker ketiga penyebab kematian secara global. Setiap tahunnya sekitar 632.000 kasus kanker hati terjadi di seluruh penjuru dunia dan di kawasan Asia Pasifik jenis kanker ini bertanggung jawab atas 396.000 kematian setiap tahunnya. Di Indonesia, angka kejadian kanker hati

pada tahun 2008 menurut data GLOBOCAN, terdapat 13.238 kasus, dengan angka kematian 12.825.<sup>6</sup> Jumlah kematian di dunia yang disebabkan oleh kanker hepar menunjukkan lebih dari satu juta kematian per tahun. Sedangkan di Amerika Serikat terdapat lebih dari 18.910 kematian disebabkan oleh kanker hepar.<sup>7</sup>

Berdasarkan penelitian dari American Cancer Society<sup>6</sup> ditemukan bahwa angka kejadian kanker hati terus meningkat di negara-negara belahan utara dunia dan mengalami penurunan di beberapa negara di Asia yang dulunya berisiko tertinggi. Meskipun demikian, angka kejadian di negara-negara Asia masih dua kali lebih tinggi daripada di Afrika dan empat kali lebih tinggi daripada Amerika Utara.

Jumlah penderita kanker hati cenderung meninggi, disebabkan oleh perbaikan derajat kesehatan dan umur rata-rata harapan hidup yang meninggi sehingga makin banyak orang yang dapat mencapai usia yang lebih tua dan mudah terkena kanker (*cancerous age*). Disamping itu adanya peningkatan taraf pengetahuan tentang kebersihan sehingga penyakit infeksi yang sebelumnya merupakan penyakit utama di Indonesia bergeser digantikan oleh penyakit kanker. Begitu pula adanya peningkatan polutan, yang meningkatkan paparan bahan karsinogenik sehingga dapat menambah frekuensi kanker.<sup>8</sup>

Penyebab kanker hepar secara umum adalah akibat infeksi virus hepatitis B dan C, sirosis hati, infeksi parasit, alkohol serta paparan karsinogen seperti aflatoxin.<sup>9</sup> Paparan bahan yang bersifat sitotoksik dapat mengakibatkan kerusakan sel. Untuk mencegah akibat yang tidak diinginkan, sel mempunyai metode untuk mendeteksi kerusakan DNA dan tindakan bunuh diri.

Kerusakan DNA tersebut dapat dideteksi oleh protein p53. Setelah protein p53 menghentikan siklus sel maka kerusakan diperbaiki atau dapat memicu apoptosis dan kematian sel.<sup>10</sup> Protein p53 berinteraksi dengan sejumlah besar protein sel dan berintegrasi dengan banyak sinyal yang mengontrol hidup dan mati sel.<sup>11</sup>

Gen *p53* adalah gen yang mengkode phosphoprotein inti sel seberat 53 kDa, dan bertindak sebagai *negatif regulator* dalam siklus sel, sehingga dikelompokkan dalam gen-gen penekan tumor.<sup>12</sup> Gen p53 merupakan salah satu dari gen supresor tumor. Gen ini mendeteksi kerusakan DNA, membantu perbaikan DNA melalui penghentian fase G1 dari siklus sel dan memicu gen yang memperbaiki DNA. Sel yang mengalami kerusakan DNA dan tidak dapat diperbaiki diarahkan oleh p53 untuk mengalami apoptosis. Apabila terjadi kehilangan p53 secara homozigot, kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki dan mutasi akan terfiksasi pada sel yang membelah sehingga sel akan mengalami keganasan.<sup>13</sup>

Beberapa fungsi biologi p53 adalah menghambat pertumbuhan (*growth arrest*) atau mengaktivasi *14-3-3 $\sigma$*  (untuk penahanan pada posisi G2), menginduksi apoptosis, dan pada sisi lain menjadi perantara aktivasi *Bax*, *KILLER/DR5* dan gen yang terlibat dalam menghasilkan oksigen reaktif. p53 juga meregulasi angiogenesis dan metastasis tumor dengan regulasi transkripsional dari gen yang mengkode epidermal *growth factor receptor* (EGFR), thrombospondin, matrix metalloproteinases (MMPs), cathepsin D, Kang ai (KAI1), *basic fibroblast growth factors* dan *multidrug resistant gene*

1(MDR1). Mutasi p53 ditemukan pada kanker yang terkumpul pada *specific DNA binding domain* yang mengakibatkan hilangnya transaktivasi dan *p53 specific DNA binding*. Protein p53 menstimulasi perbaikan DNA. Jika perbaikan DNA berhasil, maka proliferasi sel akan dilanjutkan untuk memelihara massa sel.<sup>14,15</sup>

Gen lain yang berperan dalam pengaturan siklus sel dan menyebabkan proliferasi sel limfoma adalah protein Ki-67. Protein Ki-67 diekspresikan pada sel-sel yang mengalami proliferasi pada semua fase siklus sel, kecuali fase G<sub>0</sub>.<sup>16</sup> Neoplasma memiliki derajat pertumbuhan sel, bisa ditentukan dengan melihat reaksi positif terhadap Ki-67. Indeks Ki-67 yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang kurang baik. Proliferasi sel dapat diestimasi dengan Ki-67, karena ekspresi Ki-67 dapat diobservasi pada inti sel yang berproliferasi dan terletak pada siklus sel fase G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, dan M. Indeks Ki-67 merupakan aktivitas proliferasi sel yang memperlihatkan cepatnya perkembangan suatu penyakit. Indeks Ki-67 yang tinggi juga berhubungan dengan reaksi pengobatan yang lebih baik karena respons terhadap radiasi dan kemoterapi baik.<sup>17</sup>

Seiring dengan perkembangan industri di Indonesia mengakibatkan tingkat pencemaran lingkungan semakin meningkat. Salah satu bahan toksik yang dihasilkan dari industri adalah karbon tetraklorida ( CCl<sub>4</sub> ) yang bersifat toksik. Karbon tetraklorida ( CCl<sub>4</sub> ) termasuk didalamnya adalah senyawa halogen hidrokarbon alifatik yang banyak digunakan sebagai pelarut, pestisida, bahan pendingin dan sabun. Senyawa ini bersifat toksik bagi manusia dan bahkan telah dilaporkan dapat memberikan efek

karsinogenik.  $\text{CCl}_4$  bisa ditemukan pada makanan maupun minuman yang dalam dosis tertentu dapat menyebabkan kerusakan pada organ., dimana salah satu yang terbanyak didapatkan pada hati.<sup>18</sup>

Dalam tubuh manusia  $\text{CCl}_4$  setelah pemaparan akut maupun menahun akan menyebabkan hepatotoksisitas.<sup>19</sup> Pemberian  $\text{CCl}_4$  dosis toksik secara akut akan menyebabkan abnormalitas yakni berupa nekrosis sentrolobuler dan degenerasi lemak.<sup>20</sup> Kerusakan pada hati, dari degenerasi sampai terjadinya kematian sel. Kerusakan awal sel hati berupa degenerasi hidrofik, kemudian berlanjut menjadi degenerasi lemak, yang akhirnya sel mengalami kematian. Penelitian yang dilakukan oleh Soni *et al.*, (2008) melaporkan bahwa tikus percobaan yang diberikan  $\text{CCl}_4$  dengan dosis 0,05 ml/kg berat badan akan merusak sel hati sehingga mengalami degenerasi dan nekrosis.<sup>21</sup>

Radikal bebas (prooksidan) dapat diinaktivasi oleh zat antioksidan. Antioksidan dapat diproduksi oleh tubuh secara fisiologis (endogen) maupun diperoleh melalui diet (eksogen). Kebanyakan sumber alami antioksidan eksogen berasal dari tumbuh-tumbuhan. *Physalis angulata* L yang merupakan tanaman semusim berupa herbal dari famili Solanaceae. Tanaman ini tumbuh di dataran rendah hingga 1200 m di atas permukaan laut, sebagai tumbuhan pengganggu di ladang, kebun, semak dan ditepi jalan. Kandungan senyawa kimia tumbuhan ini antara lain alkaloid, flavonoid, saponin, fisalin A, fisalin B, wita-fisalin A, wita-fisalin B, terpen dan asam sitrat.<sup>22</sup> Didalam tubuh manusia *flavonoid* berfungsi sebagai antioksidan. Aktivitas sebagai antioksidan yang dimiliki oleh sebagian besar *flavonoid* disebabkan oleh adanya gugus hidroksi fenolik dalam struktur

molekulnya juga melalui daya tangkap terhadap radikal bebas serta aktivitasnya sebagai penarik logam. Sesuai mekanisme kerjanya antioksidan memiliki dua fungsi, yaitu sebagai pemberi atom hidrogen dan memperlambat laju autooksidasi yang menghambat terbentuknya radikal lipid. Dengan memberikan atom hidrogen pada radikal lipid maka radikal lipid tersebut akan berubah menjadi bentuk lebih stabil dan tidak mengakibatkan kerusakan lebih lanjut. *Fisalin* merupakan suatu senyawa sekosteroid yaitu suatu senyawa steroid yang memiliki lebih dari dua cincin. Manfaat *flavonoid* antara lain adalah untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektifitas vitamin C, anti inflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik. *Saponin* merupakan senyawa yang efektif untuk mengatasi luka terbuka dan luka bakar karena saponin mampu memacu produksi kolagen I yang merupakan suatu protein yang berperan dalam penyembuhan luka. <sup>23</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Ilham Agusta Fauzi *et al.*, (2011) melaporkan bahwa pemberian ekstrak *Physalis angulata L* dosis 1500 mg/kgBB memiliki prosentase penghambatan proliferasi sebesar 20% lebih besar dibanding dosis 750 mg/kgBB sebesar 11%.<sup>24</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa ekstrak *Physalis angulata L* dapat berperan menghambat proliferasi sel dan menginduksi apoptosis. Dari studi kepustakaan belum ada yang menerangkan tentang efek pemberian ekstrak *Physalis angulata L* terhadap ekspresi p53, Ki-67 dan jumlah sel mati pada sel hepar tikus *Wistar* yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>), sehingga penelitian ini diharapkan dapat menjadi panduan dalam

penggunaan ekstrak *Physalis angulata L* untuk mencegah terjadinya kerusakan sel hepar.

## **1.2 Perumusan masalah**

Apakah pemberian ekstrak *Physalis angulata L* dapat mempengaruhi ekspresi p53, ekspresi ki-67 dan jumlah sel mati pada sel hepar tikus *Wistar* yang diinduksi karbon tetraklorida (  $CCl_4$  )?

## **1.3 Tujuan penelitian :**

### 1.3.1. Tujuan umum :

Penelitian ini bertujuan membuktikan pemberian ekstrak *Physalis angulata L* dapat mempengaruhi ekspresi p53, ekspresi ki-67 dan jumlah sel mati pada sel hepar tikus *Wistar* yang diinduksi karbon tetraklorida (  $CCl_4$  )

### 1.3.2. Tujuan khusus :

1.3.2.a Membuktikan adanya perbedaan ekspresi p53 pada sel hepar tikus wistar yang diinduksi karbon tetraklorida (  $CCl_4$  ) dengan pemberian ekstrak ciplukan (*Physalis angulata L*) 750 mg/kgBB; 1500 mg/kgBB

1.3.2.b Membuktikan adanya perbedaan ekspresi Ki-67 pada sel hepar tikus wistar yang diinduksi karbon tetraklorida (  $\text{CCl}_4$  ) dengan pemberian ekstrak ciplukan (*Physalis angulata L*) 750 mg/kgBB ; 1500 mg/kgBB

1.3.2.c Membuktikan adanya perubahan jumlah sel hepar yang mati pada tikus wistar yang diinduksi karbon tetraklorida (  $\text{CCl}_4$  ) dengan pemberian ekstrak ciplukan (*Physalis angulata L*) 750 mg/kgBB ; 1500 mg/kgBB

#### **1.4 Manfaat penelitian :**

1.4.1 Bagi ilmu pengetahuan :

Memberikan informasi pengembangan IPTEK bidang kedokteran tentang manfaat Ekstrak *Physalis angulata L* sebagai alternatif preventif untuk pencegahan terhadap kerusakan sel hepar

1.4.2 Bagi masyarakat :

Memberikan informasi tentang efek ekstrak *Physalis angulata L* berdasarkan hasil penelitian ilmiah khususnya untuk mencegah terjadinya kerusakan sel hepar

1.4.3 Bagi peneliti lain:



Memberikan tambahan kajian ilmiah sebagai dasar penelitian lebih lanjut terhadap efek ekstrak *Physalis angulata L* terhadap kerusakan sel hepar

### 1.5. Orisinalitas :

Menurut penelusuran kepustakaan yang telah dilakukan, baik melalui buku ajar, internet maupun jurnal, penelitian terdahulu terhadap pengaruh pemberian ekstrak *Physalis angulata L* terhadap kerusakan sel hepar, studi pemeriksaan ekspresi P53, Ki-67 dan jumlah sel mati pada sel hepar tikus *Wistar* yang diinduksi karbon tetraklorida ( $CCl_4$ ) belum pernah dilakukan.

Tabel 1.1. Orisinalitas penelitian

Peneliti	Metode	Dosis	Parameter	Hasil
Ilham Agusta Fauzi, Fikri Amalia, Nurma Sabila, Adam Hermawan, Muthi Ikawati, dan Edi Meiyanto,	Eksperimen murni dengan post test only	DMBA 20 mg/kgBB + Ekstrak 750 mg/kgBB dibandingkan dengan DMBA 20 mg/kgBB + Ekstrak 1500 mg/kgBB	Tingkat keparahan tumor dan aktifitas proliferasi	Pemberian ekstrak dosis 1500 mg/kgBB memiliki prosentase penghambatan proliferasi sebesar 20% lebih besar dibanding dosis 750 mg/kgBB sebesar 11%
<i>Aktifitas antiproliferasi ekstrak etanolik herba ciplukan (Physalis angulata L) terhadap kanker hepar</i>				

tikus betina  
galur Sprague  
Dawley  
terinduksi 7,12-  
Dimetilbenz[*a*]an  
tasena Majalah  
Kesehatan  
PharmaMedika,  
2011 Vol,3,  
No,1.<sup>24</sup>

<p>Ruqiah Ganda Putri Panjaitan, kowati Handharyani, Chairul, Masriani, Zulfa Zakiah, Wasmen Manalu. <i>Pengaruh pemberian karbon tetraklorida terhadap fungsi hati dan ginjal tikus Sprague Dawley.</i> Makara, Kesehatan, Vol. 11, No. 1, 11 – 16, 2007.<sup>25</sup></p>	<p>Eksperimen pada tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub></p>	<p>CCl<sub>4</sub> 0,1; 1,0; dan 10 ml/kg/BB</p>	<p>Kadar ALT, AST, ALP, bilirubin total, kreatinin dan protein total</p>	<p>Pemberian CCl<sub>4</sub> 0,1 ml/kg/BB dan 1,0 ml/kg/BB meningkatkan kadar ALT dan ALP; menurunkan kadar AST dan pemberian CCl<sub>4</sub> 10 ml/kg/BB menurunkan kadar semuanya. Pemberian CCl<sub>4</sub> 0,1 ml/kg/BB meningkatkan kadar bilirubin total, pemberian CCl<sub>4</sub> 1,0 dan 10 ml/kg/BB kadar bilirubin total. Pemberian CCl<sub>4</sub> 0,1; 1,0; dan 10 ml/kg/BB menurunkan kadar protein total.</p>
<p>Supri Irianti Handayani, I Made Nasar, Wahyuning Ramelan. <i>Eksresi P53 Mutan dan Ki-67 pada Berbagai Varian Limfoma sel B Jenis Sel Besar Difus.</i> Majalah</p>	<p><i>Labelled Avidin Biotin Peroxidase Complex (ABPC)</i> dengan antibodi anti p53 dan antibodi</p>	<p>p53 dan Ki-67 dinyatakan positif bila terdapat sel-sel dengan inti berwarna coklat ≥5%.</p>	<p>Terdapat perbedaan bermakna ekspresi p53 pada ketiga varian DLBCL, yaitu sentroblastik, imunoblastik dan anaplastik. Ekspresi p53 pada varian anaplastik paling tinggi dibandingkan dengan varian</p>	

---

Kedokteran Indonesia, Volum: 61, Nomor: 2, Februari 2011. <sup>26</sup>	anti Ki-67	imunoblastik dan sentroblastik. Namun penelitian ini tidak berhasil menunjukkan bahwa terdapat peningkatan indeks Ki-67 di antara ketiga varian DBLCL.
---	------------	---

---