

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepar adalah organ terbesar yang berada pada rongga perut dan hanya dimiliki oleh kelompok vertebrata. Hepar berperan dalam berbagai macam reaksi biokimia bervolume tinggi, termasuk diantaranya sintesis dan pemecahan molekul kecil dan kompleks, yang banyak di antaranya diperlukan oleh organ vital lain untuk berfungsi secara normal (Maton, 1993). Karena fungsinya yang sangat kompleks, organ hepar beresiko lebih besar mengalami kerusakan.

Kanker hepar merupakan penyebab kematian paling umum di seluruh dunia. Karsinoma hepatosit (HCC) merupakan 80-90% dari semua penyebab kanker pada hepar dan merupakan penyebab paling umum kelima dari kematian akibat kanker (Thorgeirsson dan Grisham, 2002). Karsinoma hepatosit adalah kanker yang berasal dari sel hepatosit akibat kondisi kerusakan hepar jangka panjang dan berisiko lebih tinggi terjadi pada orang dengan penyakit hati kronis, seperti sirosis akibat infeksi hepatitis B atau hepatitis C. Faktor lain yang dapat meningkatkan risiko terbentuknya kanker hepar adalah zat aditif pada makanan, penyalahgunaan alkohol, serta paparan bahan beracun dari lingkungan dan industri. Penyebab lain yang dapat meningkatkan resiko kanker hepar adalah obesitas, penyakit metabolik (mulai dari penyakit hepar berlemak nonalkohol (NAFLD) dan steatohepatitis non alkoholik (NASH)), diabetes, dan reaksi autoimun juga berkontribusi terhadap perkembangan HCC (Farazi dan DePinho, 2006).

Diethylnitrosamine (DEN) adalah agen hepatokarsinogen kuat yang ditemukan dalam asap tembakau, air limbah industri, makanan yang diawetkan dan digoreng, keju cheddar, bahan kimia pertanian, hingga kosmetik (Reh dan Fajen, 1991). Senyawa DEN juga merupakan kelompok bahan yang bersifat sitotoksik atau bersifat beracun terhadap sel dan dapat merusak dan menghambat kinerja sel normal. Sitotoksitas yang ditimbulkan akibat induksi DEN dalam jumlah dan kadar tertentu menyebabkan transformasi sel normal dan menginisiasi

pembentukan sel kanker (Williams *et al*, 2000). Senyawa DEN diketahui menyebabkan kerusakan pada banyak enzim yang terlibat dalam perbaikan rantai DNA. Paparan DEN juga telah dikaitkan dengan akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS) dalam hepatosit, yang merupakan hasil metabolisme DEN dalam hepar, yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada DNA dan nukleofil lainnya, sehingga dapat meningkatkan resiko terjadinya hepatokarsinogenesis (Arboatti *et al*, 2018). Dalam banyak riset yang telah dilakukan menggunakan induksi DEN, hasil yang paling menonjol dan pasti terjadi adalah adanya abnormalitas pada organ hepar. Abnormalitas yang dapat terjadi diantaranya adalah infiltrasi neutrofil, nekrosis hemoragik sentrilobular yang luas pada hepar, proliferasi abnormal saluran empedu, fibrosis, dan nekrosis antar lobus yang dapat berakhir dengan hepatokarsinogenesis (Tolba *et al*, 2015).

Hepar juga merupakan organ utama untuk sintesis dan sirkulasi lipid, yang bergantung pada keutuhan fungsi seluler hepar. Organ hepar yang rusak akan melakukan adaptasi untuk mempertahankan fungsi normalnya. Apabila hepar telah mencapai batas adaptasi namun jejas tidak kunjung hilang, maka kerusakan lebih parah akan terjadi dan menyebabkan hilangnya fungsi dari organ tersebut, diantaranya adalah fungsi metabolisme lipid dan kolesterol. Ketika kanker hepar terjadi, metabolisme dan sintesis kolesterol akan mengalami gangguan dan kerusakan yang mengakibatkan penurunan kadar kolesterol dalam plasma. Sedangkan keberadaan sel tumor akan mengakibatkan peningkatan konsumsi kolesterol sehingga sel tumor dapat berproliferasi lebih cepat. Partikel lipoprotein *High Density Lipoprotein* (HDL) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) hanyalah salah satu bagian dari pengangkut kolesterol yang dimetabolisme di hepar. Studi terbaru melaporkan bahwa jaringan tumor hepar memiliki serapan melalui reseptor yang lebih tinggi terhadap HDL daripada jaringan dan sel normal, sementara HDL yang rendah sangat terkait dengan peningkatan risiko perkembangan kanker hepar dan beberapa penyakit kardiovaskular lainnya (Zhang *et al*, 2019). Hubungan antara kadar LDL, yang juga dalam metabolismenya bergantung dengan organ hepar, dengan kanker hepar dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian akibat kanker hepar. Kolesterol rendah merupakan penanda adanya kondisi fibrosis hepar,

yang merupakan temuan utama pada sirosis hepar (Saito *et al*, 2013). Kadar partikel LDL yang rendah mengakibatkan penumpukan jaringan lemak pada organ hepar. Lemak-lemak tersebut seharusnya diedarkan oleh LDL ke jaringan-jaringan lain sebagai cadangan energi. Hal ini selaras dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Xu *et al* (2017) yang menyatakan bahwa mencit yang diinduksi DEN secara akut dan telah terinduksi kanker hepar menunjukkan penurunan berat badan, namun terjadi peningkatan berat organ hepar. Sejauh ini, belum banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui akibat kadar kolesterol HDL dan LDL yang terlalu rendah dalam tubuh, namun keadaan tersebut sering dikaitkan dengan kondisi depresi dan kesehatan otak.

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, hingga saat ini belum ada penelitian yang menunjukkan secara ilmiah sejauh mana tingkat toksikologi senyawa karsinogenik DEN terhadap organ hepar hewan model mencit dan pengaruhnya terhadap protein penyusun lipoprotein yang dibentuk oleh hepatosit sehingga penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemberian DEN terhadap fungsi organ hepar dalam memelihara kadar kolesterol HDL dan LDL normal dalam tubuh, pengaruhnya terhadap perubahan berat badan mencit, serta perubahan struktur jaringan hepar yang beradaptasi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan tersebut diatas, diambil beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh pemberian zat karsinogenik DEN terhadap peningkatan hiperplasia hepatosit mencit?
2. Apakah ada pengaruh pemberian zat karsinogenik DEN terhadap kadar HDL dan LDL hepar mencit?
3. Apakah ada pengaruh pemberian zat karsinogenik DEN terhadap perubahan berat badan mencit?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, penelitian ini memiliki beberapa tujuan yaitu sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh zat karsinogenik DEN terhadap peningkatan hiperplasia hepatosit mencit.
2. Mengetahui pengaruh zat karsinogenik DEN terhadap kadar HDL dan LDL hepar mencit.
3. Mengetahui pengaruh zat karsinogenik DEN terhadap perubahan berat badan mencit.

1.4 Asumsi Penelitian

Zat karsinogenik DEN merupakan senyawa gabungan antara molekul nitrosamin dengan molekul alkil metil. Senyawa DEN dapat ditemukan disekitar kita, senyawa ini sering kali terkandung pada makanan yang diawetkan dan kosmetik walaupun dalam jumlah sedikit. Metabolisme senyawa DEN di dalam tubuh, khususnya pada organ hepar, akan menyebabkan peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) serta dapat menghasilkan agen alkilasi yang dapat merusak susunan rantai DNA. Rantai DNA yang mengalami kerusakan sturktur dapat menyebabkan perubahan fungsi sel hingga kematian sel. Sel hepatosit akan berproliferasi secara cepat untuk menutupi kerusakan dan kondisi tersebut dapat berlanjut menjadi abnormalitas dan terjadi perkembangan kanker apabila jejas tidak dihilangkan. Komponen lipoprotein penting seperti HDL dan LDL yang dihasilkan oleh hepatosit akan mengalami gangguan sintesis sehingga mengganggu sistem sirkulasi lipid. Pada jangka waktu yang lama akan mengakibatkan penimbunan badan lemak di sekitar hepar karena lemak-lemak tersebut tidak terdistribusi dengan baik ke jaringan lain dan akan berpengaruh pada perubahan berat badan hewan model secara keseluruhan.

1.5 Hipotesis Penelitian

- $H_{0(1)}$: Pemberian zat karsinogenik DEN tidak berpengaruh terhadap peningkatan hiperplasia hepatosit hepar mencit.
- $H_{1(1)}$: Pemberian zat karsinogenik DEN berpengaruh terhadap peningkatan hiperplasia hepatosit mencit.
- $H_{0(2)}$: Pemberian zat karsinogenik DEN tidak berpengaruh terhadap kadar HDL dan LDL mencit.
- $H_{1(2)}$: Pemberian zat karsinogenik DEN berpengaruh terhadap kadar HDL dan LDL hepar mencit.
- $H_{0(3)}$: Pemberian zat karsinogenik DEN tidak berpengaruh terhadap perubahan berat badan mencit.
- $H_{1(3)}$: Pemberian zat karsinogenik DEN berpengaruh terhadap perubahan berat badan mencit.

1.6 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai bahaya yang dapat ditimbulkan oleh zat karsinogenik DEN terhadap organisme, khususnya terhadap kelompok mamalia, serta dampaknya terhadap fungsi organ hepar sehingga dapat dilakukan penelitian lanjutan untuk menanggulangi dampak tersebut