

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Lebih dari 600.000 orang meninggal akibat karsinoma sel hati (KHS) setiap tahun.<sup>1</sup> Karsinoma sel hati menyumbang hingga 90% dari semua keganasan hati primer dan merupakan masalah kesehatan internasional yang utama.<sup>2</sup> Karsinoma sel hati stadium lanjut tidak dapat disembuhkan dan pengobatan tersedia saat ini mahal dan hanya sedikit yang efektif dalam meningkatkan kualitas hidup di tahun yang akan datang.<sup>1</sup>

Prevalensi global dari karsinoma sel hati menempati urutan ketiga pada kanker saluran cerna setelah kanker kolorektal dan kanker lambung.<sup>3</sup> Karsinoma sel hati merupakan kasus kanker terbanyak ke-5 pada laki-laki dan ke-9 pada perempuan.<sup>4</sup> Tingkat kematian KHS berada di urutan ketiga sebagai penyebab kematian akibat kanker.<sup>5</sup>

Faktor risiko terjadinya KHS adalah sirosis hati yang merupakan lanjutan dari infeksi hepatitis B dan hepatitis C, dimana keduanya menyumbang 80% kondisi kronik yang berlanjut menjadi kanker hati primer.<sup>6</sup> Selain virus hepatitis B dan virus hepatitis C, faktor risiko lain seperti perlemakan hati non-alkoholik, keracunan aflato-toksin, dan genetik juga berkontribusi terhadap patogenesis KHS.<sup>3</sup>

Etiopatogenesis KHS dari faktor genetik dikaitkan dengan pengaturan DNA, kontrol siklus sel, inhibisi pertumbuhan sel dan apoptosis.<sup>7</sup> Selain itu, gen yang bertanggung jawab dalam interaksi sel dan transduksi sinyal juga mempunyai peranan penting dalam patogenesis KHS dan tumor solid lainnya.<sup>7-9</sup>

Perubahan metabolisme pada KHS berupa peningkatan glikolisis dan lipogenesis. Hal ini didukung oleh penelitian pada mencit yang diinduksi KHS dimana terjadi peningkatan *glukose-6-phosphate dehydrogenas* (G6PDH), akan tetapi *insulin-like growth factor* (IGF-1) mengalami penurunan. Sejalan dengan itu, terjadi disregulasi ekspresi protein p53 yang bertanggung jawab terhadap apoptosis.<sup>10</sup> Akan tetapi, pada KHS yang diinduksi oleh perlemakan hati kronik terjadi modifikasi epigenetik yang tidak membutuhkan perubahan pada untai DNA.<sup>11,12</sup> Stadium awal transplantasi dan bedah merupakan landasan untuk terapi KHS, sedangkan terapi lokoregional dan sorafenib bermanfaat pada pasien dengan penyakit yang lebih lanjut atau mereka yang bukan termasuk kriteria bedah.<sup>2</sup>

Salah satu terapi alternatif yang dikembangkan saat ini berasal dari teripang. Teripang adalah hewan invertebrata laut yang termasuk filium *Echinodermata* dan mengandung berbagai bahan aktif yang bermanfaat sebagai anti inflamasi, obat luka, dan sumber protein hewani. Terdapat sekitar 1.250 jenis teripang yang telah didiskripsikan oleh para taksonom, dimana 25 jenis dapat dikonsumsi dan sepuluh diantaranya mempunyai nilai jual yang tinggi.<sup>13</sup> Secara tradisional, terutama dalam pengobatan tradisional Cina, teripang atau *hoi man* atau *haishen* ini digunakan dalam pencegahan penyakit dan mempercepat pemulihan. Selain itu, teripang juga digunakan untuk pengobatan baik secara topikal sebagai antibiotik maupun per oral untuk mengatasi gangguan lambung, hipertensi dan sebagai analgetic.<sup>14,15</sup> Teripang juga telah digunakan untuk mengatasi rematik, asma, konstipasi dan gangguan reproduksi. Akhir-akhir ini, teripang bahkan telah diketahui mempunyai aktifitas antitumor dan antikanker.<sup>16</sup>

Berbagai penelitian telah menemukan senyawa antiproliferasi (antitumor dan antikanker) pada beberapa spesies teripang.<sup>17-19</sup> Senyawa serebrosida dan saponin merupakan zat aktif yang diketahui mempunyai efek antitumor atau antikanker. Mekanisme aktifitas kedua senyawa ini melalui induksi apoptosis, penghentian siklus sel dan pengaruhnya terhadap regulasi enzim yang bertanggung jawab terhadap *cancerogenesis*.<sup>18-20</sup> Senyawa antiproliferasi ini memodulasi tumor solid, salah satunya KHS.<sup>19</sup> Selain senyawa diatas ada zat lain yang terkandung dalam *stichopus japonicus*.

Asam mukopolisakarida yang terkandung dalam teripang *Stichopus japonicus* terbukti dapat menurunkan jumlah dan volume nodul, menurunkan alfa-fetoprotein (AFP) dan meningkatkan ekspresi p21, *cyclin-dependent kinase inhibitor 1* (CKI) pada KHS.<sup>21</sup> Sedangkan sfingoid dan derivatnya dapat menginduksi apoptosis melalui aktivasi p-AKT dan DR5.<sup>19</sup> Efek anti tumor yang tinggi tersebut hanya menargetkan sel tumor,<sup>17</sup> sehingga tidak menimbulkan efek samping yang dapat membahayakan atau merugikan penggunaannya. Aktifitas ini dikenal sebagai toksisitas selektif dari teripang.<sup>22</sup>

Saat ini prevalensi KHS makin meningkat dari tahun ke tahun. Upaya pencegahan dan terapi yang efektif terhadap sel tumor tanpa memberikan efek merugikan terhadap sel normal sangat dibutuhkan. Teripang dengan potensi anti-kanker yang dimiliki dapat menjadi salah satu pilihan *medicinal food* yang tepat. Teripang juga diketahui dapat memperbaiki kerusakan sel hati pada sirosis baik yang disebabkan oleh infeksi maupun non infeksi, sehingga perannya sebagai pencegahan dan terapi kuratif sangat menguntungkan pasien. Akan tetapi, telaahan mengenai efek teripang terhadap KHS ini masih sangat terbatas. Oleh

karena itu, makalah ini akan meninjau mengenai potensi biologis teripang terhadap terapi KHS dan potensinya sebagai *medicinal food* untuk KHS.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana potensi biologis teripang dalam terapi karsinoma sel hati?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi biologis teripang terhadap terapi karsinoma sel hati.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Mengetahui etiologi, patogenesis dan patofisiologi, dan gangguan metabolisme yang disebabkan oleh karsinoma sel hati.
2. Mengetahui efek biologis dan manfaat teripang di bidang kesehatan.
3. Mengetahui terapi teripang sebagai *medicinal food* terhadap karsinoma sel hati.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Menambah pengetahuan tentang potensi biologis teripang terhadap terapi karsinoma sel hati.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

1. Dapat menjadi sarana yang bermanfaat dalam terapi alternatif dari karsinoma sel hati.
2. Dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang potensi biologis teripang terhadap terapi karsinoma sel hati.

