

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Primary Liver Cancer (PLC) merupakan kanker hati paling ganas di dunia dan merupakan jenis kanker yang paling sering dialami laki-laki di negara berkembang (Natcher Conference National Institutes of Health, 2004). Di Amerika Serikat, sekitar 90% dari PLC merupakan kelompok *Hepatocellular carcinoma* (HCC) (Natcher Conference National Institutes of Health, 2004). Angka kematian HCC di dunia mencapai satu juta kematian per tahun. Di Asia, angka kejadiannya mencapai 30 kasus per 100.000 orang per tahun (Teo dan Fock, 2001). Di Indonesia HCC sendiri termasuk dalam 10 besar jenis kanker paling mematikan (Marwoto et al, 1985). Tingginya insiden HCC di Asia disebabkan oleh tingginya angka kejadian hepatitis kronis viral, terutama hepatitis B kronis. Karena sulitnya mengenali gejala pada stadium awal dan pesatnya perkembangan tumor, kebanyakan kasus HCC ditemukan pada stadium lanjut (Kumar, 2007).

Dalam menangani pasien HCC, para klinisi dihadapi dengan dua tantangan utama, yaitu penyakit hati yang melatarbelakangi kanker dan keganasan kanker itu sendiri. Luasnya tumor dan fungsi hati membatasi pilihan terapeutic yang tersedia. Reseksi hati tetap menjadi pilihan utama penanganan HCC. Namun, mayoritas pasien datang dengan tumor *nonresectable*. *Transarterial chemoembolization*, *percutaneous ethanol injection* dan *radiofrequency ablation* adalah pilihan terapi selanjutnya. Prognosis dan keberhasilan terapi tetap kecil, yaitu 35% pasien yang diterapi reseksi dapat bertahan hidup selama lima tahun dan kurang dari 10% pada pasien dengan tumor *nonresectable*. *Trend* penanganan HCC dewasa ini bertujuan mendeteksi secara dini dan menangani pasien HCC stadium awal dengan lebih efektif (Teo dan Fock, 2001).

Beberapa bentuk terapi kuratif dan paliatif telah dilakukan, namun strategi terapi HCC yang optimal masih kontroversial. Tindakan reseksi bedah baik untuk menatalaksana tumor kecil pada pasien tanpa penyakit hati yang menyertai, transplantasi hati tidak selalu tersedia pada banyak pasien, *percutaneous ablation*

telah menjadi pilihan untuk tumor stadium awal namun *unresectable*. Injeksi etanol langsung ke sel yang terkena HCC dapat menyebabkan nekrosis tumor sekaligus mengenai jaringan normal hati (*liver*). Beberapa jenis ablasi termal juga telah digunakan dengan alat yang diselipkan ke dalam lesi, dan gelombang radiofrekuensi, gelombang mikro, laser atau krioablasi juga memberikan efek samping menginvasi jaringan normal. Radiasi, kemoterapi, dan terapi hormonal telah terbukti hanya memberikan manfaat yang rendah pada pasien dengan HCC (Burt et al, 2007).

Udang adalah komoditas andalan dari sektor perikanan yang umumnya diekspor dalam bentuk beku. Potensi produksi udang di Indonesia dari tahun ke tahun terus meningkat. Selama ini potensi udang Indonesia rata-rata meningkat sebesar 7,4 % per tahun. Data tahun 2001, potensi udang nasional mencapai 633.681 ton. Dari proses pembekuan udang untuk ekspor, 60-70% dari berat total udang menjadi limbah (cangkang udang) sehingga diperkirakan akan dihasilkan limbah udang sebesar 510.266 ton.

Limbah cangkang udang yang dihasilkan dari proses pembekuan udang, pengalengan udang dan pengolahan kerupuk udang sangat besar sehingga jumlah bagian yang terbuang dan menjadi limbah dari usaha pengolahan udang tersebut sangat tinggi. Cangkang udang mengandung zat kitin sekitar 99,1 % dan bila diproses lebih lanjut dengan melalui beberapa tahap, akan dihasilkan kitosan. Limbah cangkang udang mengandung konstituen utama yang terdiri atas protein, kalsium karbonat, kitin, kitosa, pigmen dan abu tersedia dalam jumlah banyak yang selama ini belum dimanfaatkan secara optimal (Marganof, 2003).

Meningkatnya jumlah limbah udang masih merupakan masalah serius yang perlu ditingkatkan pemanfaatannya khususnya di Indonesia. Hal ini bukan saja memberikan nilai tambah pada usaha pengolahan udang tetapi juga dapat menanggulangi masalah pencemaran lingkungan hidup yang ditimbulkan, terutama masalah bau yang dikeluarkan serta estetika lingkungan yang kurang bagus (Firdaus dkk, 2008). Di berbagai negara maju seperti Amerika Serikat dan Jepang, limbah cangkang udang telah dimanfaatkan di dalam industri sebagai bahan dasar pembuatan kitin dan kitosan. Kitin dan kitosan digunakan di berbagai industri modern seperti industri farmasi, biokimia, bioteknologi, biomedikal, pangan, kertas, tekstil, pertanian dan kesehatan (Banurea, 2008).

Dari berbagai penelitian ilmu kedokteran tingkat seluler, kitosan berperan mengaktifkan aktivitas antitumor dan memblok pertumbuhan sel HCC manusia

tanpa mengganggu pertumbuhan sel normal (Xu et al, 2010). Berdasarkan fakta penelitian tersebut, pemanfaatan limbah cangkang udang dengan mengeksploitasi potensi kitosan untuk terapi HCC pada manusia di Indonesia dapat memberikan kemanfaatan yang besar karena dapat menangani HCC dari tahap awal perjalanan penyakitnya, bahan dasar kitosan ini pun murah dan mudah didapat, serta efek samping yang dihasilkan cukup rendah jika dibandingkan dengan terapi konvensional yang telah ada. Oleh karena hal tersebut penulis tertarik untuk mengkaji lebih lanjut efek terapi dari kitosan terhadap Hepatoselular karsinoma (HCC).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah efek dari kitosan sebagai terapi terhadap penyakit Hepatoselular karsinoma?

1.3 Tujuan

Untuk mengetahui efek kitosan sebagai terapi terhadap penyakit Hepatoselular karsinoma

1.4 Manfaat

Manfaat yang dapat diperoleh dari penulisan karya tulis ini adalah:

- a. Menambah pengetahuan mengenai potensi kerja kitosan sebagai terapi Hepatoselular karsinoma
- b. Sebagai dasar penelitian lanjutan dalam membuat dan mengembangkan kitosan sebagai terapi Hepatoselular karsinoma.
- c. Dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan aplikasi terapi Hepatoselular karsinoma melalui penggunaan kitosan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Karsinoma hepatoselular (*Hepatocellular Carcinoma* = HCC) merupakan tumor ganas hati primer yang berasal dari hepatosit, demikian pula dengan karsinoma fibrolamellar dan hepatoblastoma. Tumor ganas hati lainnya, kolangiokarsinoma dan sitoadenokarsinoma berasal dari sel epitel bilier, sedangkan angiokarsinoma dan leiomyosarkoma berasal dari sel mesenkim. Dari seluruh tumor ganas hati yang pernah didiagnosis, 85% merupakan HCC; 10% CC; dan 5% adalah jenis lainnya (Buku Ajar IPDL, 2009). Dalam dasawarsa terakhir terjadi perkembangan yang cukup berarti menyangkut HCC, antara lain pada modalitas terapi yang memberikan harapan untuk sekurang-kurangnya perbaikan pada kualitas hidup pasien HCC merupakan neoplasma malignan yang terdiri dari sel-sel yang berdiferensiasi pada hepatosit tersebut. HCC adalah tumor yang sangat menarik untuk ditelusuri, khususnya mengenai patogenesis penyakit, bagaimana kaitan dengan letak geografis tempat tinggal, infeksi virus, dan agen kimia, serta gangguan hati kronik lainnya yang juga memiliki kata kunci penting pada mekanisme karsinogenetik (Kumar, 2007).

2.1.1 Epidemiologi

HCC meliputi 5,6 % dari seluruh kasus kanker pada manusia serta menempati peringkat kelima pada laki-laki dan peringkat kesembilan pada perempuan sebagai kanker tersering di dunia dan urutan ketiga dari kanker saluran cerna setelah kanker kolorektal dan kanker lambung. Tingkat kematian (rasio antara mortalitas dan insidensi) HCC juga sangat tinggi, di urutan kedua setelah kanker pankreas (Buku Ajar IPDL, 2009).

Di seluruh dunia HCC terutama mengenai laki-laki dengan perbandingan antara 3:1 di daerah dengan insidensi rendah dan 8:1 dengan daerah yang insidensinya tinggi. Hal ini berkaitan dengan tingginya prevalensi infeksi HBV,

alkoholisme, dan penyakit hati kronis pada laki-laki. Di daerah dengan insidensi tinggi, HCC umumnya timbul pada masa dewasa dekade ketiga hingga kelima), sedangkan di daerah dengan insidensi rendah tumor ini paling sering ditemukan pada orang yang berusia enam puluh hingga tujuh puluh tahun (Robin Kumar, 2007). Secara geografis, di dunia terdapat tiga kelompok wilayah tingkat kekerapan rendah (kurang dari 3 kasus); menengah (tiga hingga sepuluh kasus); dan tinggi (lebih dari sepuluh kasus per 100.000 penduduk) (Buku Ajar IPDL, 2009).

2.1.2 Etiologi

Pada umumnya negara yang memiliki prevalensi tinggi HCC adalah negara yang juga memiliki prevalensi tinggi infeksi hepatitis B kronik. Namun, selain itu negara yang memiliki kofaktor dari lingkungan seperti paparan aflatoxin juga diperhitungkan. Insidensi HCC secara umum meningkat dengan bertambahnya usia, meskipun tetap dapat terjadi pada usia yang beragam di beberapa negara yang kondisi geografisnya berbeda. Perbandingan angka kejadian HCC pada laki-laki dan perempuan adalah 2 : 1 sampai 5 : 1, penyebab pasti laki-laki lebih rentan terkena HCC masih belum diketahui, namun diketahui bahwa tumor memiliki akseptor androgen karena androgen dapat memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan tumor. Di samping itu, ada pula faktor resiko predominan lainnya pada laki-laki seperti hepatitis kronik, alkohol, dan rokok (Burt et al, 2007).

2.1.3 Patofisiologi

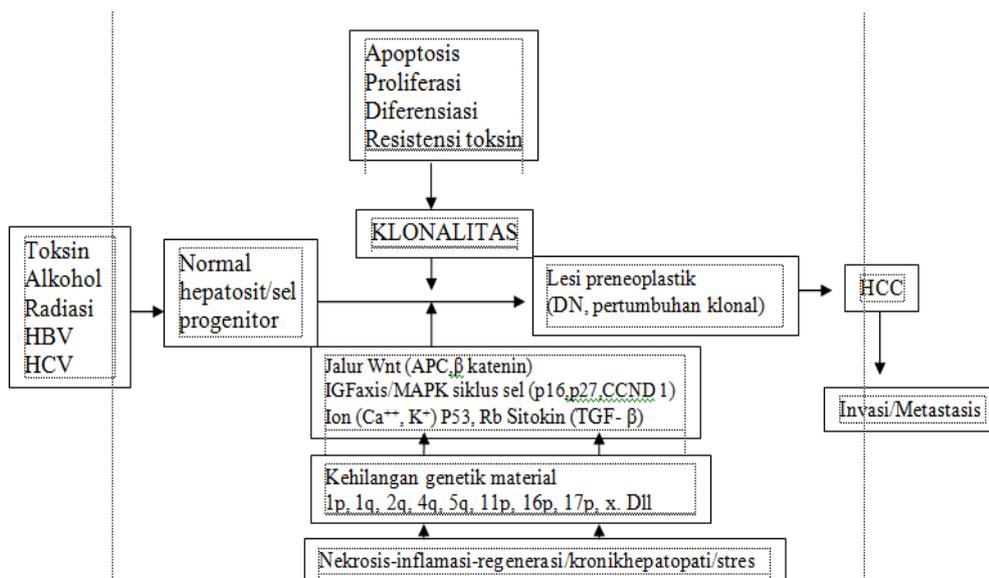
Mekanisme virus dapat menyebabkan kanker masih belum diketahui secara pasti. Di samping efek langsung virus terhadap genom, HCC juga dapat meningkat sebagai hasil yang tidak langsung dari siklus infeksi menjadi nekrosis dan regenerasi. Resiko yang berhubungan dengan HCC adalah serologi pasien yang (+) terhadap antigen permukaan Hepatitis B Virus (HBV) yakni HbsAg, pasien tersebut memiliki resiko untuk terkena HCC 98 kali lebih kuat daripada pasien yang negatif uji serologisnya. Selain itu, untuk yang (+) antigen e (HbeAg) mengindikasikan replikasi aktif dan beresiko 36 kali lebih kuat daripada yang negatif (Burt et al, 2007).

HBV memiliki genom DNA rantai ganda 3,2 kb yang tertutup oleh protein (HbsAg). Genom dikemas dengan protein inti (HbcAg) dan DNA polimerase. Setelah penetrasi virus ke dalam sel, genomnya menjadi tertutup sehingga

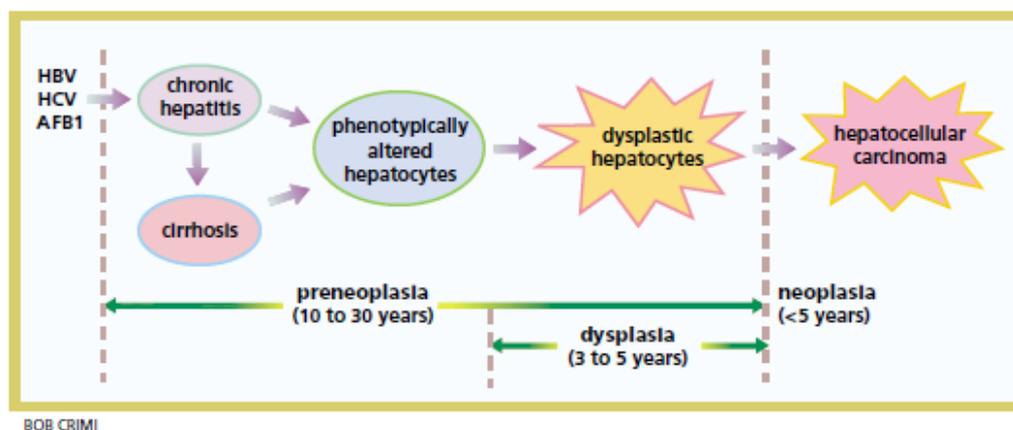
keseluruhan genom rantai ganda dapat berintegrasi dengan genom host. Protein pembungkus dari gen S, pre S, proses pre-S2 ; HbeAg dan HbcAg dari gen C dan sekuens gen pre C, DNA polimerase dari gen P dan protein x dari gen x. DNA bereplikasi bergantung pada transkripsi RNA intermediate dalam nukleus. Lalu, virus berkembang dalam sitoplasma dan dihilangkan oleh hepatosit (Burt et al, 2007).

Integrasi HBV ke dalam genom host terlihat sebagai karsinogenetik. Beberapa gen HBV ditemukan dalam jaringan yang terinfeksi, seperti gen pre-S2/S hepatitis Bx (HBx) dan *HB spliced protein* (HBSP), protein berekspresi dari gen-gen yang berinteraksi tersebut yang telah menunjukkan efek intraseluler, termasuk efek dalam pertumbuhan sel dan apoptosis. 154 asam amino yang diproduksi virus telah menunjukkan peranan penting untuk infeksi HBV *in vivo*. Hal ini dapat menjadi kandidat primer yang memediasi efek patologi HBV. HBx dapat menginaktivasi tumor supresor p53 dan menurunkan regulator pertumbuhan gen p55 dan dapat menurunkan regulasi p21 dan sui 1 yang dapat menghambat pertumbuhan HCC (Burt et al,2007).

Selain itu, HBx juga dapat berpengaruh melalui efeknya dalam homeostasis Ca^{+} dan aktivasi Ca dependen kinase dalam NF-kB (Kumar,2007). Faktor transkripsi untuk mengontrol respon imun yang juga berhubungan dengan HCV polipeptida. Protein HBV lain yang berpengaruh adalah protein pembungkus (L dan M) yang secara tidak langsung dapat memediasi terjadinya HCC melalui protein pembungkus karena stres seluler (Kumar,2007).



Gambar 1. Patogenesis beberapa faktor risiko menjadi HCC



Gambar 2. Kerangka Konsep Perjalanan Penyakit HCC

2.1.4 Patologi

Karsinoma hati primer, yang hampir semuanya adalah HCC, secara makroskopis mungkin tampak seperti (1) tumor unifokus, biasanya masif (2) keganasan multifokus, yang terdiri dari nodus-nodus ukuran bervariasi tersebar atau (3) kanker infiltratif difus, yang menyebar luas dan kadang-kadang mengenai seluruh hati, bercampur dengan latar belakang sirosis. Pada dua pola terakhir, sulit dibedakan antara nodus regenerative pada sirosis dan nodus neoplasma yang berukuran kecil. Massa tumor diskret biasanya berwarna kuning-putih, kadang-kadang berbecak empedu dan daerah-daerah perdarahan atau nekrosis. Semua pola HCC berpotensi untuk menginvasi vena porta (disertai sumbatan sirkulasi porta) atau vena kava inferior, meluas hingga ke sisi kanan jantung (Robin dan Kumar, 2007).

2.15 Manifestasi klinik

Di Indonesia (khususnya di Jakarta) HCC ditemukan tersering pada media umur antara 50 dan 60 tahun dengan predominasi pada laki-laki. Rasio antara laki-laki dan perempuan berkisar antara 2-6:1. Manifestasi klinisnya sangat bervariasi dari asimtomatik sampai yang bergejala dan tandanya sangat jelas dan disertai dengan gagal hati. Gejala yang paling sering dikeluarkan adalah nyeri atau perasaan tidak nyaman di kuadran kanan atas abdomen. Pasien sirosis hati yang makin memburuk kondisinya, disertai dengan keluhan nyeri di kuadran kanan atas atau teraba pembengkakan lokal hepar patut dicurigai menderita HCC. Demikian pula bila tidak terjadi perbaikan pada asites atau prekoma setelah diberi terapi yang adekuat atau pasien penyakit hati kronik dengan Hbs Ag atau anti-HCV positif yang mengalami perburukan kondisi secara mendadak. Juga harus diwaspadai bila ada keluhan rasa penuh di abdomen disertai perasaan lesu, penurunan berat badan dengan atau tanpa demam (Buku ajar IPDL, 2009).

Keluhan gastrointestinal lain adalah anoreksia, kembung, konstipasi atau diare. Sesak nafas dapat dirasakan akibat besarnya tumor yang menekan diafragma atau karena sudah ada metastasis di paru. Sebagian besar pasien HCC sudah menderita sirosis hati, baik yang masih stadium kompensasi, maupun yang sudah menunjukkan tanda-tanda gagal hati seperti malaise, anoreksi, penurunan berat badan dan ikterus. Temuan fisis tersering pada HCC adalah hepatomegali, dengan atau tanpa 'bruit hepatic, splenomegali, asites, ikterus, demam atau atrofi otot. Sebagian dari pasien yang dirujuk di rumah sakit karena perdarahan esophagus atau peritonitis bacterial spontan ternyata sudah menderita HCC (Buku Ajar IPDL, 2009).

Perjalanan alamiah kanker hati primer (HCC dan kolangiokarsinoma) memperhatikan. Kesintasan median adalah 7 bulan, dengan kematian akibat (1) kakeksia berat (2) perdarahan esophagus atau saluran cerna (3) gagal hati disertai dengan koma hepatikum atau (4) walaupun jarang, rupture tumor disertai dengan perdarahan fatal. Satu-atunya harapan untuk kesembuhan adalah reseksi tumor kecil secara bedah, angka kekambuhan tetapi lebih besar dari 60% selama 5 tahun. Pada pasien yang beruntung, HCC secara tidak sengaja terangkat pada saat transplantasi hati atas indikasi penyakit hati stadium akhir, sebelum tumor tersebut menyebar ke organ lain (Robin dan Kumar, 2007)

2.1.6 Diagnosis

Indikasi untuk mengetahui stadium yang akurat tergantung pada klinis butuhkan. Pada pasien terdiagnosa pada stadium lanjut penyakit dengan tidak ada pilihan terapi, hasil diagnostik ultrasonografi memberikan informasi yang cukup dan tidak ada teknik lain yang diperlukan. Pada orang-orang yang keputusan pengobatan harus diambil, staging tumor harus didasarkan pada US dan spiral CT (J.Bruix et al, 2001).

Penggunaan CT lipiodol tidak dianjurkan karena akurasi terbatas. CT harus dilakukan dengan peralatan generasi terbaru menggunakan irisan tipis hati tanpa kontras dan dilakukan selama vena, arteri dan keadaan yang seimbangan setelah pemberian kontras (J. Bruix et al, 2001).

Tabel 1. Kriteria diagnostik HCC menurut Barcelona EASL Conference

<p>Kriteria sito-histologis</p> <p>Kriteria non invansif (khusus untuk pasien Sirosis Hati)</p> <p>Kriteria radiologis : konsidensi 2 cara imaging (USG/CT spiral/ MRI/ anografi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesi fokal > 2 cm dengan hipervaskularisasi arterial <p>Kriteria kombinasi : satu cara imaging dengan kadar AFP serum :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesi fokal . 2 cm dengan hipervaskularisasi arterial • Kadar AFP serum > 400 ng/ml

Penggunaan MRI dapat menggantikan CT scan. Pendekatan yang lebih disukai harus didasarkan pada sumber daya teknis lokal. Perbaikan pada peralatan CT dan MRI telah mengurangi kegunaan klinis angiografi, yang tidak harus digunakan secara rutin. Spesifik jaringan agen untuk MRI harus diselidiki lebih lanjut untuk menentukan kegunaan klinis mereka. Kegunaan emisi positron tomografi tidak didirikan. Penilaian penyebaran tumor pada pasien yang terpilih (pasien untuk transplantasi hati,dimasukkan dalam percobaan terapeutik) mungkin memerlukan bagian tipis spiral CT dari dada dan skintigrafi tulang (Buku Ajar IPDL,2009).

2.1.7 Terapi

2.1.7.1 Pengobatan kuratif

Reseksi bedah hepatic, trasplantasi hati dan ablasi tumor perkutan merupakan pilhan utama untuk penatalaksanaan kuratif dan yang paling efektif. Pilihan-pilihan terapi ini dapat memperpanjang kelangsungan hidup pasien dengan HCC tunggal yang lebih kecil dari 5 cm atau tiga nodul yang lebih kecil dari 3 cm (J. Bruix et al, 2001)

Reseksi hepatic.

Untuk pasien dalam kelompok non sirosis yang biasanya mempunyai fungsi hati normal pilihan utama terapi adalah reseksi hepatic. Namun untuk pasien sirosis diperlukan kriteria seleksi karena operasi dapat menimbulkan gagal hati yang dapat menurunkan angka harapan hidup. Subjek dengan bilirubin normal tanpa hipertensi portal yang bermakna, harapan hidup 5 tahunnya dapat mencapai 70%. Kontraindikasi dari tindakan ini adalah adanya metastasis ekstrahepatik, HCC dfus atau multifocal, sirosis stadium lanjut dan penyakit penyerta yang dapat mempengaruhi ketahanan pasien dalam menjalani operasi (J.Bruix et al, 2001)

Transplantasi hati

Bagi pasien HCC dan sirosis hati, tranpalantasi hati memberikan kemungkinan untuk menyingkirkan tumor dan menggantikan parenkim hati yang mengalami disfungsi. Angka bertahan hidup 3tahunnya mencapai 80% dan 5 tahunnya mencapai 92%. Tumor yang berdiameter kurang dari 3 cm lebih jarang kambuh dibandingkan dengan tumor yang diameternya lebih dari 5 cm (Buku ajar IPDL, 2009).

Ablasi tumor perkutan

Injeksi tumor perkutan (PEI) merupakan teknik yang terpilih untuk tumor yang kecil karena efikasinya rendah serta relative murah. Dasar kerjanya adalah menimbulkan dehidrasi, nekrosis, oklusi vascular dan fibrosis. Untuk tumor kecil (diameter < 5 c) pada pasien sirosis Child-Pugh A, kesintasan 5 tahun dapat mencapai 50%. PEI bermanfaat untuk pasien dengan tumor kecil namun resektabilitasnya terbatas karena ada sirosis hati non-child Pugh A

2.1.7.2 Terapi untuk HCC stadium menengah lanjut (*intermediate-advanced stage*)

Sebagian besar HCC didiagnostic pada stadium menengah lanjut yang tidak ada terapi standarnya. Berdasarkan meta analisis, pada stadium ini hanya TAE/TACE (trasarterial embolization/chemo embolization) saja yang menunjukkan penurunan pertumbuhan tumor dan dapat meingkatkan harapan hidup pasien. Beberapa penelitian dilaporkan seperti tamoxifen, esterogen receptor blocker dilaporkan memberikan harapan hidup untuk pasien advance HCC, namun penelitian ini tidak dilakukan secara double blind sehingga terapi tamoxifen tidak dapat menjadi terapi yang efektif. Dilaporkan juha bahwa terapi dengan anti androgen tidaklah efektif. Sedangkan terapi dengan interferon menghasilkan banyak racun dari obat yang tinggi. Terapi *advanced* HCC sperti imunoterapi dengan interferon, terapi androgen, oktreotid, radiasi internal, kemoterapi arterial atau sistemik masih memerlukan penelitan lebih lanjut untuk mendapatkan penilaian yang meyakinkan. (Buku Ajar IPDL, 2009)

2.1.7.3 Terapi HCC Konvensional yang Telah Ada

Terapi HCC telah dipertimbangkan lebih lanjut pada beberapa dekade lalu. Secara umum, pasien dengan penyakit hati kronis dan sirosis, tinggal di negara berkembang dan menerima pengawasan ketat dari klinisnya, biasanya diberikan tindakan skrining rutin terhadap level serum α -fetoprotein dan pemeriksaan USG (ultrasonografi) untuk mendeteksi perkembangan tumor. Kebanyakan pasien, seluruh dunia, datang dengan HCC stadium lanjut dan hanya dapat bertahan hidup dalam waktu yang singkat (Burt et al, 2007).

Beberapa bentuk terapi kuratif dan paliatif telah dilakukan, namun strategi terapi HCC yang optimal masih kontroversial. Tindakan reseksi bedah baik untuk menatalaksana tumor kecil pada pasien tanpa penyakit hati yang menyertai. Pada pasien dengan tumor multipel dan kompensasi sirosis, transplantasi hati juga menawarkan kemungkinan pengobatan penyakit hati yang menyertai. Karena transplantasi hati tidak selalu tersedia pada banyak pasien, *percutaneous ablation* telah menjadi pilihan untuk tumor stadium awal namun *unresectable*. Injeksi etanol langsung ke sel yang terkena HCC dapat menyebabkan nekrosis tumor sekaligus mengenai jaringan normal hati (*liver*). Beberapa jenis ablasi termal juga telah digunakan dengan alat yang diselipkan ke dalam lesi, dan gelombang radiofrekuensi,

gelombang mikro, laser atau krioblasi juga memberikan efek samping menginvasi jaringan normal. Radiasi, kemoterapi, dan terapi hormonal telah terbukti hanya memberikan manfaat yang rendah pada pasien dengan HCC (Burt et al, 2007).

Dari beberapa terapi konvensional yang disebutkan di atas, masih banyak sekali kontroversi mengenai pengobatan HCC ini karena banyaknya efek samping dan komplikasi yang dapat timbul setelah pemberian beberapa kemungkinan terapi konvensional di atas. Oleh karena itu, kami bermaksud menggagas terapi baru pengobatan HCC dengan memanfaatkan limbah cangkang udang yang mengandung kitosan yang berpotensi baik dalam penyembuhan HCC sejak tahap awal patogenesis penyakitnya.

2.2 Kitosan

2.2.1 Pemrosesan Kitosan dari Limbah Cangkang Udang

Sebagian besar limbah udang berasal dari cangkang, kepala, dan ekornya. Fungsi kulit udang tersebut pada hewan udang (hewan golongan invertebrata) yaitu sebagai pelindung. Cangkang udang mengandung protein (25%-40%), kalsium karbonat (45%-50%), dan kitin (15% - 20%), tetapi besarnya kandungan komponen tersebut tergantung pada jenis udangnya, sedangkan cangkang kepiting mengandung protein (15,60%-23,90%), kalsium karbonat (53,70-78,40%), dan kitin (18,70%-32,20%), hal ini juga tergantung pada jenis kepiting dan tempat hidupnya. Kandungan kitin dalam cangkang udang lebih sedikit dari cangkang kepiting, tetapi cangkang udang lebih mudah didapat dan tersedia dalam jumlah yang banyak sebagai limbah (Firdaus dkk, 2008). Kitin merupakan konstituen organik yang sangat penting pada hewan golongan *arthropoda*, *annelida*, *mollusca*, *coralengterfa*, dan *nematoda*. Kitin biasanya berkonyugasi dengan protein dan tidak hanya terdapat pada kerangkanya saja, tetapi juga terdapat pada trakea, insang, dinding usus, dan pada bagian dalam kulit pada cumi-cumi.

Adanya kitin dapat dideteksi dengan reaksi warna Van Wesslink. Pada cara ini kitin direaksikan dengan I₂KI yang memberikan warna coklat, kemudian jika ditambahkan asam sulfat berubah warnanya menjadi violet. Perubahan warna dari coklat hingga menjadi violet menunjukkan reaksi positif adanya kitin. Kitin termasuk golongan polisakarida yang mempunyai berat molekul tinggi dan merupakan melekul polimer berantai lurus dengan nama lain β -(1-4)-2-asetamida-2-dioksi-D-

glukosa (N-asetil-D-Glukosamin). Struktur kitin sama dengan selulosa dimana ikatan yang terjadi antara monomernya terangkai dengan ikatan glikosida pada posisi β -(1-4). Perbedaannya dengan selulosa adalah gugus hidroksil yang terikat pada atom karbon yang kedua pada kitin diganti oleh gugus asetamida (NHCOCH_2) sehingga kitin menjadi sebuah polimer berunit N-asetilglukosamin (Firdaus dkk, 2008).

Kitin mempunyai rumus molekul $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_{10}$ merupakan zat padat yang tak berbentuk (amorphous), tak larut dalam air, asam anorganik encer, alkali encer dan pekat, alkohol, dan pelarut organik lainnya tetapi larut dalam asam-asam mineral yang pekat. Kitin kurang larut dibandingkan dengan selulosa dan merupakan N-glukosamin yang terdeasetilasi sedikit, sedangkan kitosan adalah kitin yang terdeasetilasi sebanyak mungkin. Kitosan yang disebut juga dengan β -1,4-2 amino-2-dioksi-D-glukosa merupakan turunan dari kitin melalui proses deasetilasi. Kitosan juga merupakan suatu polimer multifungsi karena mengandung tiga jenis gugus fungsi yaitu asam amino, gugus hidroksil primer dan sekunder. Adanya gugus fungsi ini menyebabkan kitosan mempunyai kreatifitas kimia yang tinggi. Kitosan merupakan senyawa yang tidak larut dalam air, larutan basa kuat, sedikit larut dalam HCl dan HNO_3 , dan H_3PO_4 , dan tidak larut dalam H_2SO_4 . Kitosan tidak beracun, mudah mengalami biodegradasi dan bersifat polielektrolitik. Di samping itu kitosan dapat dengan mudah berinteraksi dengan zat-zat organik lainnya seperti protein. Oleh karena itu, kitosan relatif lebih banyak digunakan pada berbagai bidang industri terapan dan industri kesehatan (Firdaus dkk, 2008).



Gambar 3. Alur ekstraksi Kitosan dari limbah cangkang udang

Karakteristik fisika–kimia kitosan berwarna putih dan berbentuk kristal, dapat larut dalam larutan asam organik, tetapi tidak larut dalam pelarut organik lainnya. Pelarut kitosan yang baik adalah asam asetat. Kitosan sedikit larut dalam air dan mempunyai muatan positif yang kuat, yang dapat mengikat muatan negatif dari senyawa lain, serta mudah mengalami degradasi secara biologis dan tidak beracun.

Sifat alami kitosan dapat dibagi menjadi dua sifat besar yaitu, sifat kimia dan sifat biologi. Sifat kimia kitosan sama dengan kitin tetapi yang khas antara lain:

- a. Merupakan polimer poliamin berbentuk linier.
- b. Mempunyai gugus amino aktif.
- c. Mempunyai kemampuan mengikat logam-logam berat.

Sifat biologi kitosan antara lain bersifat biokompatibel artinya sebagai polimer alami sifatnya tidak mempunyai efek samping, tidak dapat dicerna, mudah diuraikan oleh mikroba (*biodegradable*), dan dapat berikatan dengan sel mamalia dan mikroba secara agresif. Kitosan dapat dihasilkan dari limbah cangkang udang yang banyak tersedia di Indonesia melalui beberapa proses, yaitu demineralisasi dan deproteinisasi kulit udang serta deasetilasi kitin menjadi kitosan. Gugus asetil yang masih berikatan dengan kitin menyebabkan resistensi/inert terhadap berbagai pelarut sehingga kitin sulit dilarutkan. Kitosan merupakan turunan/derivatif dari kitin yang telah melepaskan gugus asetilnya, dan aktivitas kitosan juga lebih besar daripada kitin serta lebih *applicable* dalam berbagai bidang (Firdaus dkk, 2008).

2.2.2 Kitosan yang digunakan sebagai terapi

COS (Chitooligosaccharide)

Qingsong Qu, 2007 dalam pemaparannya menyatakan bahwa Chitosan, terdiri dari β -(1 to 4)-terkait N-asetil-D-glukosamin(GlcNAc unit) dan glukosamin deacetylated (GlcNH₂ unit) diperoleh dengan deasetilasi dari kitin, suatu komponen utama exoskeleton di krustasea dan juga dinding sel jamur komponen. Chitooligosaccharides (COS) adalah produk chitosan yang dihirolisis sebagian, yang memiliki bermacam aktivitas biologi termasuk aktivitas antimikroba (Choi et al,

2001;), aktivitas antioksidasi (Park, Je, & Kim, 2003; Xie, Xu, & Liu, 2001), efek meningkatkan tumor (Feng, Zhao, Kegiatan & Yu, 2004), dan antitumor (Tsukada et al., 1990). Aktivitas antitumor dari COS pertama kali dilaporkan pada awal 1970-an (Muzzarelli, 1977). Kegiatan ini disarankan terutama karena properti kationik yang diberikan oleh gugus amino, dan kemudian hal ini diterima karena berat molekul berat badan (Qin, Du, Xiao Li, & Gao, 2002)

Baru-baru ini, itu terbukti bahwa muatan listrik yang kuat merupakan faktor penting untuk anti-kanker dalam aktivitas COS (Huang, Mendis, Rajapakse, & Kim, 2006). Selain itu, immunostimulation milik COS adalah juga dianggap bertanggung jawab atas aktivitas antitumor (Suzuki et al., 1986). Selanjutnya, beberapa peneliti menemukan bahwa efek antitumor dari COS juga meningkatnya aktivitas alami limfosit pembunuh seperti yang diamati dalam Sarkoma 180-Bearing Mice pada tikus (Maeda & Kimura, 2004).

CNP

CNP (*Chitosan Nano Particles*), diperoleh dari pengolahan beberapa senyawa sebagai berikut : Cairan tripolifosfat dengan beberapa varian konsentrasi ditambahkan ke kitosan yang telah diproses, diikuti dengan sonikasi selama 5 menit. Kemudian hasilnya disentrifugasi selama 30 menit pada kecepatan 16.000 rpm. Setelah dilakukan pembekuan kering, CNP dihasilkan

Mannosylated Chitosan Nanoparticle

MC (*Mannosylated Chitosan*), diperoleh dari pengolahan 60 mg kitosan yang dilarutkan dalam 1 mL aquades dan dicampurkan dengan manopiranosilfenilisotiosianat. Larutan diaduk selama 24 jam dalam suhu ruangan. Polimer dipresipitasi dengan menambahkan 10 volum isopropanol dan disentrifugasi selama 20 menit dengan kecepatan 10.000 rpm. Setelah mengulangi proses ini selama 4 kali, hasil dikeringkan dalam oven vakum. Komposisi MC pun ditentukan dengan spektroskopi NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) 600 MHz (Tae Hee Kim, 2006).

BAB III

METODE PENULISAN

3.1 Jenis Penulisan

Gagasan tertulis ini memakai metode berdasarkan sifat dan masalah penelitian yang akan dibahas. Berdasarkan tujuan dari penulisan, maka jenis penelitian yang akan digunakan adalah penelitian berdasarkan studi kepustakaan dengan pendekatan kualitatif. Gagasan tertulis ini bertujuan untuk menjelaskan dan mendeskripsikan variabel yang berhubungan dengan masalah yang akan dianalisis dengan mengeksplorasi teori dan data dari kepustakaan yang ada.

3.2 Sumber Data

Sumber data dalam gagasan tertulis ini adalah data sekunder yang bersifat kualitatif maupun kuantitatif, yakni data-data yang bersumber dari berbagai referensi seperti buku teks, jurnal penelitian, literatur, dan internet yang relevan dengan penulisan ini. Validitas dan relevansi referensi yang digunakan dapat dipertanggungjawabkan.

3.3 Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data yang digunakan pada gagasan tertulis ini adalah tehnik dokumentasi. Teknik dokumentasi merupakan suatu tehnik pengumpulan data dari dokumen, jurnal penelitian, buku teks, literatur atau arsip termasuk internet sesuai dengan masalah yang ditulis. Dokumen yang digunakan merupakan literatur yang telah dikaji validitasnya dan mendukung dalam penguraian masalah.

3.4 Analisa Data

Teknik analisa data yang dipilih adalah analisis deskriptif argumentatif, dengan tulisan yang bersifat deskriptif. Data yang didapat kemudian akan dianalisis dengan analisa melalui data sekunder. Data yang terkumpul dari berbagai sumber

akan diolah dengan penyusunan secara sistematis dan logis. Selanjutnya dipilih menurut fokus penulisan sehingga mampu menjawab dan menjelaskan masalah dari gagasan tertulis ini. Selanjutnya data yang diperoleh tersebut diolah dengan melakukan eksplorasi teori lebih dalam disertai pemikiran, pendapat dan penafsiran penulis.

3.5 Penarikan Simpulan

Setelah melalui proses analisis data, kemudian dilakukan proses sintesis dengan menghimpun dan menghubungkan rumusan masalah, tujuan penulisan, landasan teori yang relevan serta pembahasan. Selanjutnya ditarik kesimpulan yang bersifat umum kemudian direkomendasikan beberapa hal sebagai upaya penafsiran dan gagasan.

BAB IV

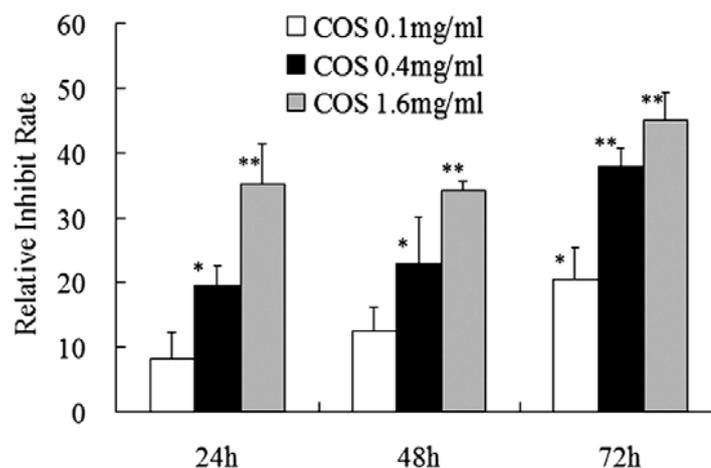
PEMBAHASAN

4.1 Efek Terapeutik *Chitosan oligosaccharides* (COS)/ kitosan oligosakarida pada Sel Kanker Hati (*Hepatocellular Carcinoma*)

Qingsong et al, 2007 melakukan penelitian untuk menguji efek dari hidrolisis kitosan yakni COS (*Chitosan oligosaccharides*) yang diletakkan di medium yang berisi sel HCC (SMMC-7721) yang dibandingkan dengan sel HCC yang tidak diletakkan COS. Perhitungan dilakukan dengan cara perhitungan rasio penghambatan inhibisi dari pertumbuhan sel kanker. Morfologi nucleus dilakukan dengan metode *fluorescence staining* dan deteksi apoptosis dilakukan dengan sitometri.

COS menurunkan viabilitas dan perubahan bentuk sel

Efek dari COS pada viabilitas sel dihitung dengan metode MTT assay. COS dapat menghambat proliferasi dari sel kanker. Sel karsinoma hati (SMMC-7721) menunjukkan pengentalan dari nukelus, peningkatan dari *fluorescence* kromatin dan kehadiran dari badan apoptosis yang menunjukkan bahwa sel kemungkinan mengalami apoptosis.

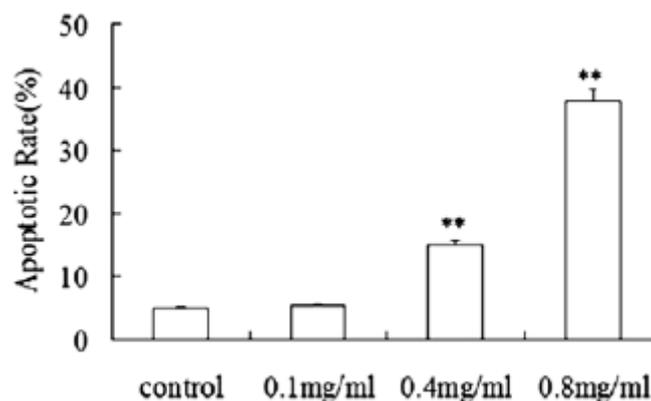


Grafik 1. Proliferasi sel kanker hati dihambat oleh COS

COS menginduksi apoptosis sel kanker

Apoptosis adalah bentuk dari pengaturan sendiri sel untuk mati yang mana berbeda dengan nekrosis. Karakteristik dari perubahan morfologi sel yang apoptosis meliputi membrane blebbing, pengentalan kromatin, dan pembentukan dari badan apoptosis. Apoptosis sangat esensial dalam mengontrol perkembangan dan pengaturan fisiologi jumlah sel. Gangguan dari fungsi apoptosis ini dapat merubah sel yang normal menjadi sel kanker (Johnstone, Ruefli & Lowe, 2002)

Analisis distribusi sel kanker karsinoma hati (SMMC-7721) yang dikultur dengan COS selama 72 jam menunjukkan COS merubah waktu dari siklus sel. Untuk menguji pengaruh apoptosis sel kanker hati oleh COS ini maka dilakukan analisis dengan metode aliran sitometrik. Fraksi apoptosis pada puncak G0/G1 adalah 4,95% pada sel yang tidak diterapi dan setelah sel diterapi dengan COS pada konsentrasi 0,8 mg/ml maka fraksi apoptosis meingkat 37,87%. Sel kanker ini juga menunjukkan perubahan morfologi dibawah mikroskop fluorosent. Hasil ini menunjukkan bahwa COS dapat menstimulasi apoptosis dari sel kanker hati (Qingsong, 2007).



Grafik 2. Sel diinkubasi selama 72 jam dengan (a) medium yang sendiri, (b) 0,1 mg/ml COS (c) 0,4 mg/ml COS dan (d) 0,8 mg/ml COS. Hasil menunjukkan peningkatan presentasi sub G1 dari sel dengan sitometri

COS menaikkan regulasi dari Bax pada jalur pro-apoptosis

Bax adalah pro apoptosis dari protein BCl-2 (Oltvai, Milam & Korsmeyer, 1993) yang berada di sitosol dan ditranslokasikan pada mitokondria untuk menginduksi apoptosis. BAX dapat membentuk suatu transmembran pori-pori di

membran mitokondria luar dan mengarah pada hilangnya potensial membran dan penghabisan sitokrom c dan aktivasi caspases (Dlamini et al., 2004). Mitokondria adalah target protein pro apoptosis dari Bax. (Qingsong et al., 2007) membuktikan bahwa COS dapat mengatur ekspresi dari mRNA Bax dan juga dari penelitian menunjukkan bahwa ekspresi dari protein Bax juga diatur oleh COS ini. Kesimpulannya COS menginduksi apoptosis sel kanker dengan menaikkan ekspresi dari Bax dan aktivasi dari caspases.

4. 2. Efek Terapeutik CNP (*Chitosan Nano Particle*) pada tikus yang menderita HCC.

CNP telah menunjukkan efek sitotoksik potensial terhadap sel tumor HCC *in vitro* dan *in vivo*. Kitosan, salin, dan CNP dengan ukuran partikel berbeda diadministrasikan ke dalam tubuh tikus yang telah diinduksi sel BEL7402 secara subkutan untuk menumbuhkan HCC dalam tubuhnya (Xu et al, 2010).

Secara *in vitro*, CNP menunjukkan aktivitas antitumor yang tinggi dengan nilai IC₅₀ 15,01 µg/ml, 6,19 µg/ml, dan 0,94 µg/ml masing-masing pada 24 jam, 48 jam, dan 72 jam setelah terapi. Mekanisme antitumor dimediasi oleh netralisasi perubahan permukaan sel, penurunan potensial membran mitokondria, dan induksi lipid peroksidasi (Campbell,2002). Secara molekuler, aktivitas CNP membatasi hepatosit yang ditunjukkan dengan nekrosis jaringan tumor yang tipikal dan tidak adanya abnormalitas *liver* (hati) oleh mikroskop elektron (Zhao,2009). CNP juga menonaktifkan aktivitas angiogenesis dengan memblok jalur NF-κB pada saat inflamasi oleh virus HBV pada sel hepatosit sehingga memperlambat laju pertumbuhan HCC yang disebabkan oleh berbagai mediator yang berasal dari aktifitas sistem imun (Qi Lifeng et al, 2007).

4.3. Efek Imostimulan dari Mannosylated Chitosan pada sel kanker hati

Terapi gen sitokin dengan IL-12 sudah lama terbukti dapat menekan pertumbuhan sel kanker dengan cara menekan penyebaran dan angiogenesis (Harada et al., 1998). Namun yang perlu difikirkan dalam terapi ini adalah gen pembawa sitokin Il-12 untuk masuk ke dalam tubuh (khususnya sel dendritik agar terapi lebih optimal). *Chitosan* adalah pilihan yang terbaik sebagai pembawa gen karena biokompatibel, biodegradable dan memiliki sedikit bahan beracun (Seferian PG, et al, 2001). *Chitosan* juga dilaporkan menunjukkan aktivitas imunostimulan, seperti

meningkatkan akumulasi dan aktivasi makrofag dan sel polimorfonuklear, merangsang sitokin dan respon sel t sitotoksik (Jang MK, et al, 2002). Salah satu jenis chitosan yakni *Mannosylated chitosan* (MC) digunakan untuk menginduksi reseptor mannose-dimediasi endositosis IL-12 langsung ke dalam sel dendritik yang berada di dalam tumor (Tae Hee Kim et al.,2006)

Tae Hee Kim et al, 2006 dalam penelitiannya membuktikan bahwa MC/pm IL-12 ini terbukti dapat menginduksi apoptosis, menaikkan ekspresi dari gen penekan tumor yakni gen p53 dan juga menghambat angiogenesis dari sel kanker. Diketahui bahwa MC berhasil untuk mengkonsolidasi dan melindungi plasmid DNA dari kehancuran oleh nucleases. Pembentukan agregat yang rendah dan ukuran yang kecil kompleks MC/DNA dengan sitotoksitas rendah akan memfasilitasi efisiensi pengiriman. MC ini diharapkan menjadi pembawa gen terapi yang cocok karena sifat fisikokimianya yang baik dan sitotoksitas yang rendah.

4.4. Sebagai Pembawa Radioisotop Holmium dalam Radioterapi

Kitosan telah digunakan pada *single* HCC manusia < 3 cm dengan penggunaan klinik pada *percutaneous holmium-166 (¹⁶⁶Ho)/chitosan complex injection* yakni sebagai ‘jembatan’ dari radioisotop untuk mengaktifkan aktivitas antitumor. Radioaktif ¹⁶⁶Ho telah lama diteliti pada beberapa uji praklinik dan telah menunjukkan diri sebagai *potentially useful agent* pada radiasi terapi internal untuk tumor hepatic. Radioaktif ¹⁶⁶Ho efektif dalam menghancurkan jaringan tumor tanpa berkaitan dengan kerusakan sel normal terhadap aktivitas radiasi. Dalam hal ini, kitosan *biodegradable* digunakan sebagai pembawa ¹⁶⁶Ho menuju sel tumor. Kitosan yang telah larut dalam larutan asam diinjeksikan ke dalam jaringan tumor, secara efektif mengikat holmium di dalamnya. Selama terikat dengan kitosan, holmium dapat menghancurkan tumor dan lesi perikapsular tanpa merusak jaringan normal (Ja Kyung, 2006).

BAB V

KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

- 5.1.1 Cangkang udang dapat diubah menjadi kitosan dan diproses menjadi beberapa produk kitosan yang sangat potensial untuk digunakan sebagai terapi Hepatoselular karsinoma karena memiliki efek antitumor.
- 5.1.2 Kitosan dapat menghambat jalur NF-kB pada proses inflamasi oleh infeksi HBV untuk memperlambat HCC oleh *Chitosan Nano Particles* dengan injeksi intratumoral.
- 5.1.3 Kitosa efektif sebagai penghantar untuk terapi gen pada kanker yang baik karena kitosan bersifat biokompatibel, biodegradabel, dan memiliki toksisitas yang rendah terhadap sel normal dengan potensi kationik tinggi.
- 5.1.4 Kitosan memiliki efek imunostimulan, seperti meningkatkan akumulasi dan aktivasi makrofag dan sel polimorfonuklear, merangsang sitokin, dan respon sel T sitotoksik

5.2 Saran

- 5.2.1 Perlunya penelitian lebih lanjut untuk menguji efektivitas dan menentukan formulasi yang tepat dari *Kitosan* sebagai tatalaksana Hepatoselular karsinoma.
- 5.2.2 Perlunya pemanfaatan *Kitosan* resimen pengobatan penderita Hepatoselular karsinoma sehingga dapat menurunkan angka kejadian kasus ini di dunia.

DAFTAR PUSTAKA

- Banurea, Feby Endrieny. 2008. *Efek Antibakteri (Lymulus polyphemus) Bermolekul Tinggi Terhadap Fusobacterium nucleatum (Penelitian In Vitro)*. Skripsi Fakultas Kedokteran Gigi USU.
- Buku Ajar Patologi Robin Kumar*. 2007. Jilid 2 hal. 663-710 Dialihbahasakan oleh dr. Brahm U. Pendit dkk. Jakarta: EGC.
- Burt, Alastair D., Bernard C. Portmann dan Linda D. Ferrell. 2007. *MacSween's Pathology of the Liver, 5th Edition*. London: Elsevier. Hal. 771-788
- Campbell, Neil A, Jane B. Reece. 2002. *Biology* (edisi ke-5). Terjemahan oleh: dra. Rahayu Lestari, drs. Ellyzar I.M. Adil, Nova Anita, S.Si, dkk. Jakarta: Erlangga.
- Dlamini, Z., Mbita, Z., & Zungu, M. (2004). *Genealogy, expression, and molecular mechanisms in apoptosis*. *Pharmacology and Therapeutics*, 101, 1–15.
- Eroschenko, Victor P. 2003. *Di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*. Terjemahan oleh: dr. Jan Tambayong. Jakarta: EGC.
- Firdaus, Ferris, Endang Darmawan, Sri Mulyaningsih. 2008. *Karakteristik Spektra Infrared (IR) Kulit Udang, Khitin, dan Khitosan yang Dipengaruhi oleh Proses Demineralisasi, Deproteinisasi, Deasetilasi I, dan Deasetilasi II*. *Jurnal Riset Terapan Kemenristek RI*.
- Hepatocellular Carcinoma, Screening, Diagnosis, and Management*. Disajikan dalam Natcher Conference National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 1-3 April 2004
- Ja Kyung, Kim et al. 2006. *Long-term Clinical Outcome of Phase Iib Clinical Trial of Percutaneous Injection with Holmium-166/Chitosan Complex (Milican) for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma*. *Clin Cancer Res* January 15, 2006; 12; 543
- Johnstone, R. W., Ruefli, A. A., & Lowe, S. W. (2002). *Apoptosis: A link between cancer genetics and chemotherapy*. *Cell*, 108, 153–164.
- Jordi bruix et al. 2001. *Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference*. *Journal of Hepatology* 35 (2001) 421–430.
- Kimura, Yoshiyuki and Hiromichi Okuda. 1999. *Prevention by Chitosan of Myelotoxicity, Gastrointestinal Toxicity, Immunocompetent Organic Toxicity Induced by 5-Fluorouracil without Loss of Antitumor Activity in Mice*. *Japan Journal Cancer Research*. 90, 765-774, July 1999
- Kumar et al. 2007. *Robbin's Basic Pathology; 8th Edition*. London: Elsevier. Hal. 213-214
- Marganof. 2003. *Potensi Limbah Udang sebagai Penyerap Logam Berat (Timbal, Kadmium, dan Tembaga) di Perairan*. Makalah Program Pascasarjana IPB.

- Oltvai, Z. N., Milliman, C. L., & Korsmeyer, S. J. (1993). *Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death*. *Cell*, 74, 609–619
- Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I hal. 685-691. Jakarta: Interna Publishing.
- Qi Lifeng, Zirong Xu, dan Minli Chen. 2007. *In vitro and in vivo suppression of hepatocellular carcinoma growth by chitosan nanoparticles*. *European Journal of Cancer*, Volume 43, Issue 1 , Pages 184-193, January 2007
- Qingsong Qu et al. 2007. *Chitooligosaccharides induce apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells via up-regulation of Bax*. *Carbohydrate Polymers* 71 (2008) 509–514
- Tae Hee Kim et al. 2006. *Mannosylated chitosan nanoparticle-based cytokine gene therapy suppressed cancer growth in BALB/c mice bearing CT-26 carcinoma cells*. *Mol Cancer Ther* July 2006 5; 1723
- Teo E. K., K. M. Fock. 2001. *Hepatocellular Carcinoma: An Asian Perspective*. *Dig Dis* 2001;19:263-268
- Tokumitsu, Hiroyuki et al. 1999. *Preparation of Gadopentetic-Acid Loaded Chitosan Microparticles for Gadolinium Neutron-Capture Therapy of Cancer by a Novel Emulsion-Droplet Coalescence Technique*. *Chemistry Pharmacy Bulletin* Vol. 47 No. 6 838-842
- W. Marwoto, Diana S., dan Rosstini ES. 1985 *Epidemiology of Liver Cancer in Indonesia*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1985 Dec;16(4):607-8.
- Y, Xu, Wen Z, Xu Z. 2010. *Chitosan Nanoparticles Inhibit The Growth of Human Hepatocellular Carcinoma Xenografts through An Antiangiogenic Mechanism*. *Anticancer Res*. 2010 Mar;30(3):1033
- Zhao, Meng-Dan, Hu Fu-Qiang, Du Yong-Zhong, et al. 2009. *Coadministration of Glycolipid-like Micelles Loading Cytotoxic Drug with Different Action Site for Efficient Cancer Chemotherapy*. *Nanotechnology*, Vol. 20, No. 5

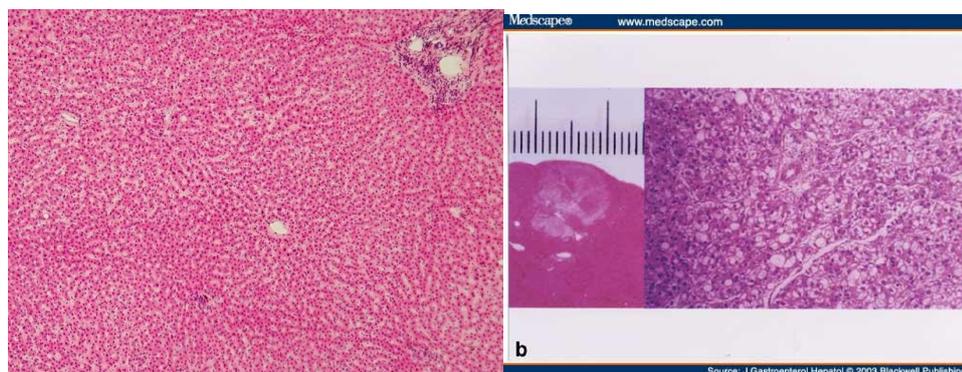
LAMPIRAN



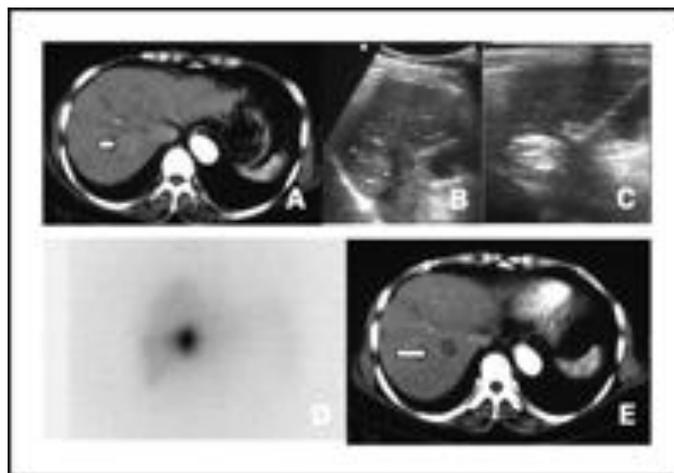
Gambar 4. Limbah Cangkang Udang



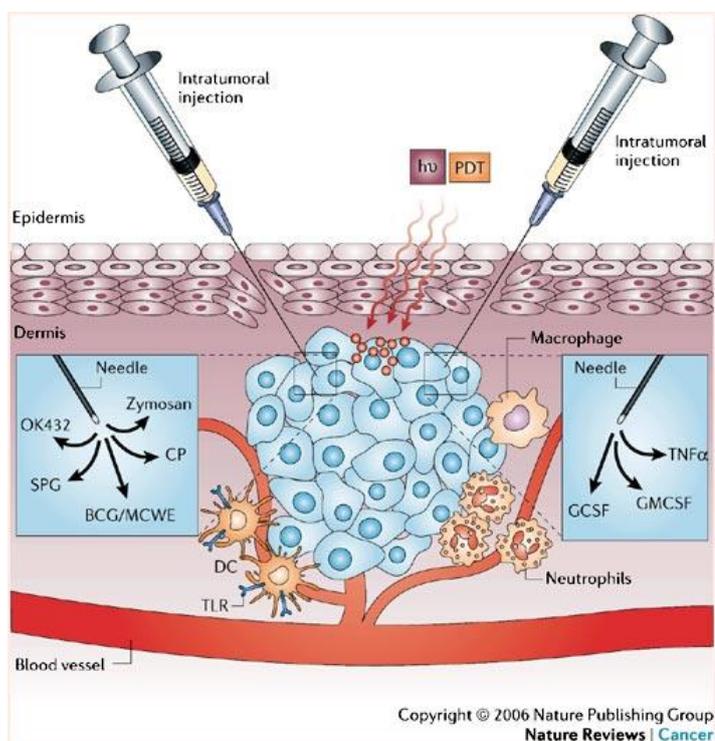
Gambar 5. Kitosan



Gambar 3. Perbandingan Gambaran Histologi Sel Hati (Liver) Normal dan Sel HCC



Gambar 6. Gambaran Ultrasonografi HCC sebelum diberi terapi kitosan (A) dan setelah diberi terapi kitosan selama 2 bulan (E)



Gambar 7. Ilustrasi Injeksi Intratumoral Chitosan Nano Particles (CNP) ke Sel HCC pada Manusia

DAFTAR RIWAYAT HIDUP PENULIS

1. Data Pribadi

Nama : Wenny Oktalisa
 Tempat, Tanggal Lahir : Tanjung Enim, 3 Oktober 1991
 Alamat : Jln. MR Sudarman Ganda Subrata No. 1641 RT 24
 RW 08 Kelurahan Sukamaju Kecamatan Sako
 Palembang 30114
 Agama : Islam
 No. HP : (0711) 825811/085769090704

2. Riwayat Pendidikan

Universitas : Jurusan Pendidikan Dokter Umum Fakultas
 Kedokteran Universitas Sriwijaya (2009-sekarang)
 SMA : SMAN 17 Palembang (2006-2008)
 SMP : SMPN 1 Tanjung Enim, Muara Enim, Sumsel
 SD : SDN 1 Tanjung Enim, Muara Enim, Sumsel

3. Karya Tulis yang dihasilkan :

1. Sosialisasi Pangan Asrama Sebagai Salah Satu Usaha Memberi Contoh Pangan Bargizi Bagi Mahasiswa Asrama
2. Potensi Daun Pinus (*Pinus merkusii*) Sebagai Bahan Baku Alternatif Pembuatan Cairan Antinyamuk Oles Yang Relatif Aman Bagi Kesehatan Kulit Dan Lingkungan
3. Potensi Biji Nangka Meningkatkan Produksi Limfosit T Dalam Pengobatan Chikungunya
4. Solar Cell with Organic Dye From Eggplant/Terong Ungu (*Solanum melongena*) As An Alternative Of Power Source For Battery Replacement Of Household Appliances In RT 24 RW 08 Kelurahan Sukamaju Kota Palembang
5. Pengembangan Hutan Mangrove sebagai Hutan Wisata Pendidikan di Kota Palembang

3. Prestasi yang pernah diraih :

1. Juara 2 Story Telling Tingkat Universitas
2. Runner Up 2 Lomba Mengarang Bahasa Indonesia SMP Tingkat Provinsi Depdiknas tahun 2005

3. Finalis Lomba Mengarang Bahasa Indonesia SMP Tingkat Nasional Depdiknas tahun 2005
4. 30 Besar Bayer Young Environmental Envoy 2010
5. Finalis Lomba Karya Tulis Ilmiah Al Quran Tingkat UNSRI 2010
6. Putri Muslimah FK Unsri 2011
7. Delegasi Unsri dalam Lomba Karya Tulis Penunjang PIMNAS XXIV Makassar 2011
8. Winner of 2nd HPEQ International Conference Essay Competition Bali 2011

DAFTAR RIWAYAT HIDUP PENULIS1S

1. Data Pribadi

Nama : Rika Maulida
 Tempat, Tanggal Lahir : Sungailiat, 22 September 1991
 Alamat : Jalan Madang Dalam II, Lorong Damai 3, No. 1648,
 Kel. Sekip, Kec. Ilir Timur, Palembang
 Agama : Islam
 No. HP : 08176099574

2. Riwayat Pendidikan

Universitas : Jurusan Pendidikan Dokter Umum Fakultas
 Kedokteran Universitas Sriwijaya (2009-sekarang)
 SMA : SMAN 1 Pemali, Bangka Belitung
 SMP : SMPN 2 Sungailiat, Bangka, Bangka Belitung
 SD : SDN 10 Sungailiat, Bangka, Bangka Belitung

3. Karya Tulis yang dihasilkan :

1. Kartini dan wanita karir era ini
2. Rahasia kerja jantung dalam Alquran
3. Potensi kecoa sebagai bahan dasar handsanitizer
4. “Ampera street school” kontribusi cerdas anak jalanan
kota palembang
5. Potensi vaksin DNA Hsp65 sebagai terapi adjuvant Tb,
m/xdr tb
6. Upaya eradikasi kanker serviks di Indonesia melalui
penguatan informasi dan edukasi kepada masyarakat.

3. Prestasi yang pernah diraih :

1. Juara 3 Lomba Karya Tulis Quran (MKTQ) Universitas
Sriwijaya 2010
2. PKM Dikti didanai tahun 2010
3. Finalis 10 besar HSF (Hasanudin Scientific Fair) di Makassar 2011

4. Delegasi Indonesia untuk Lomba THE 9th IMSPQ Inter Medical School Physiology Quiz, *Malaysia, 21-25 Juli 2011*