

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Pemberian Vitamin E (*α -tokoferol*) dalam Media DMEM terhadap Konfluenitas Sel Ginjal Fetus Hamster yang Dikultur Primer

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis statistik dengan ANAVA tunggal, tentang pengaruh pemberian vitamin E dalam media DMEM terhadap konfluenitas sel ginjal fetus hamster yang dikultur primer, diperoleh data yang menunjukkan bahwa $F_{hitung} > F_{tabel 5\%}$. Hal tersebut menunjukkan bahwa rata-rata konfluenitas sel ginjal fetus hamster pada setiap kelompok perlakuan vitamin E berbeda nyata, sebagaimana yang tercantum dalam tabel 4.1.

Tabel 4.1 Ringkasan ANAVA tunggal tentang pengaruh pemberian vitamin E dalam media DMEM terhadap konfluenitas sel ginjal fetus hamster yang dikultur primer

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel 5%
Perlakuan	5	1795,83	359,166	5,02*	2,77
Galat	18	1287,50	71,528		
Total	23	3083,33			

Keterangan: * menunjukkan berbeda nyata

Berdasarkan perhitungan nilai KK pada konfluenitas sel ginjal fetus hamster diperoleh nilai KK sebesar 11,03%, sehingga untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang ada dilakukan uji lanjut menggunakan Uji Jarak Duncan (UJD) 5%. Hasil UJD 5% dari rata-rata konfluenitas sel ginjal fetus hamster, didapatkan notasi UJD yang dicantumkan pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Ringkasan UJD 5% tentang pengaruh pemberian vitamin E dalam media DMEM terhadap konfluenitas sel ginjal fetus hamster yang dikultur primer

Perlakuan	Rata-Rata (%)	Notasi 5%
P0 (0 μ M)	63,75	a
P1 (25 μ M)	67,50	a
P2 (50 μ M)	76,25	a
P3 (75 μ M)	80,00	ab
P4 (100 μ M)	85,00	b
P5 (125 μ M)	87,50	b

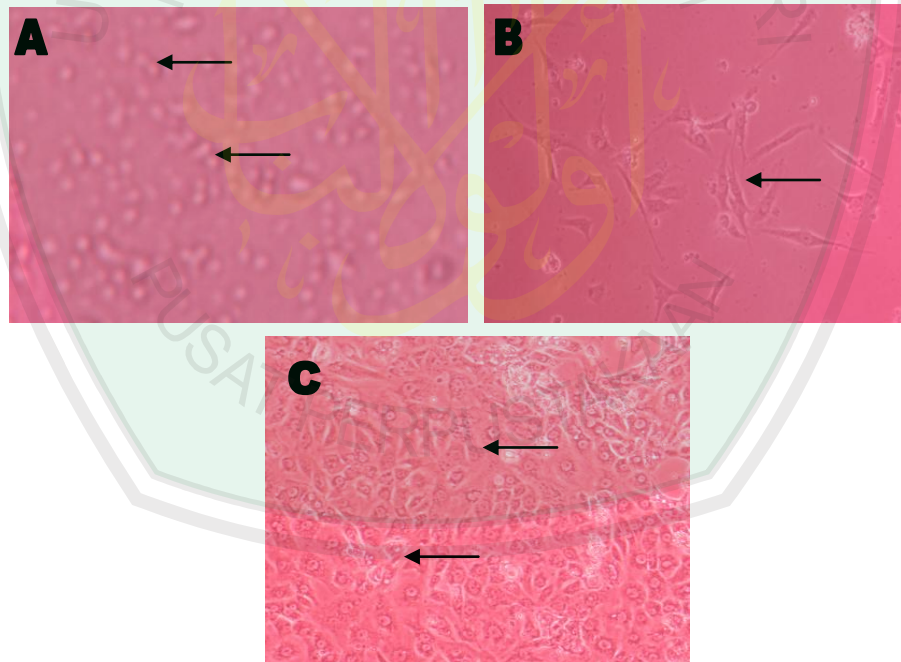
Keterangan: Angka yang didampingi dengan huruf yang sama pada kolom yang sama tidak berbeda nyata pada taraf signifikan 5%

Berdasarkan hasil tabel 4.2, dapat diketahui bahwa pemberian vitamin E pada P0 tidak berbeda nyata dengan P1, P2, dan P3. P1 juga tidak berbeda nyata dengan P0, P2, dan P3. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian vitamin E pada konsentrasi 25 μ M, 50 μ M, dan 75 μ M tidak berpengaruh terhadap konfluenitas sel ginjal fetus hamster. Konsentrasi P0 berbeda nyata dengan P4 dan P5, sedangkan P3 tidak berbeda nyata dengan P4 dan P5. Hasil dari notasi UJD 5%, dapat diketahui bahwa konsentrasi vitamin E yang berpengaruh terhadap konfluenitas sel ginjal fetus hamster ditemukan pada konsentrasi 125 μ M, seperti tampak pada gambar 4.2.

Adanya pengaruh vitamin E yang ditambahkan dalam media DMEM terhadap konfluenitas sel ginjal fetus hamster dikarenakan vitamin E dapat menjaga integritas membran. Vitamin E mempunyai sifat hidrofobik sehingga dapat melewati membran sel. Vitamin E yang masuk ke dalam sel akan menstimulasi aktifitas enzim protein kinase. Menurut Purnomo (2009) menjelaskan bahwa vitamin E akan menstimulasi

aktifitas molekul transduktor di sitosol yang biasanya merupakan enzim protein kinase. Enzim protein kinase yang teraktifasi akan mengaktifkan protein faktor transkripsi, yang akan memicu proses transkripsi yang selanjutnya mengaktifkan siklus sel. Siklus sel yang teraktifasi, maka sel akan melakukan pembelahan dengan tujuan untuk memperbanyak jumlahnya (Purnomo, 2009).

Hasil penelitian tentang konfluenitas sel ginjal fetus hamster, dapat diketahui perbedaan morfologi mulai penanaman sel sampai sel mencapai konfluen yang diamati dengan menggunakan mikroskop inverted pada perbesaran 200x, seperti tampak pada gambar 4.1.



Gambar 4.1 Bentuk sel ginjal fetus hamster yang mengalami pertumbuhan dalam media DMEM yang mengandung 20% FBS (Perbesaran 200x): A. Sel ginjal fetus hamster pada hari ke-0 (sel ginjal berbentuk bulat, kondisi melayang dalam media kultur), B. Sel ginjal fetus hamster pada hari ke-2 (sel ginjal melekat pada substrat dan berekspansi), C. Sel ginjal fetus

hamster pada hari ke-4 (sel ginjal yang telah berproliferasi dan mencapai konfluen)

Kultur sel ginjal yang ditumbuhkan pada media DMEM yang mengandung 20% FBS sudah menempel pada plate pada hari ke-2. Sel yang tidak menempel pada plate akan terbuang saat pencucian sel dengan media *serum free*. Berdasarkan gambar 4.1, dapat dilihat bahwa kultur sel ginjal pada hari ke-0 sampai dengan hari ke-4 menunjukkan adanya perbedaan morfologi. Perbedaan morfologi ini menunjukkan bahwa sel ini mengalami pertumbuhan. Pada hari ke-0 sel masih berbentuk bulat. Pada hari ke-2, sel sudah melekat pada substrat dan mulai mengalami ekspansi berbentuk fibroblast. Dan pada hari ke-4 jarak antar sel yang relatif dekat dan jumlah sel yang semakin banyak menandakan bahwa sel-sel mengalami pertumbuhan dengan baik dan menunjukkan kondisi yang konfluen. Hal tersebut karena adanya aktivitas vitamin E yang menurut Steele (1990), menyatakan bahwa vitamin E dapat membantu mempercepat penempelan eksplan mencit pada substrat.

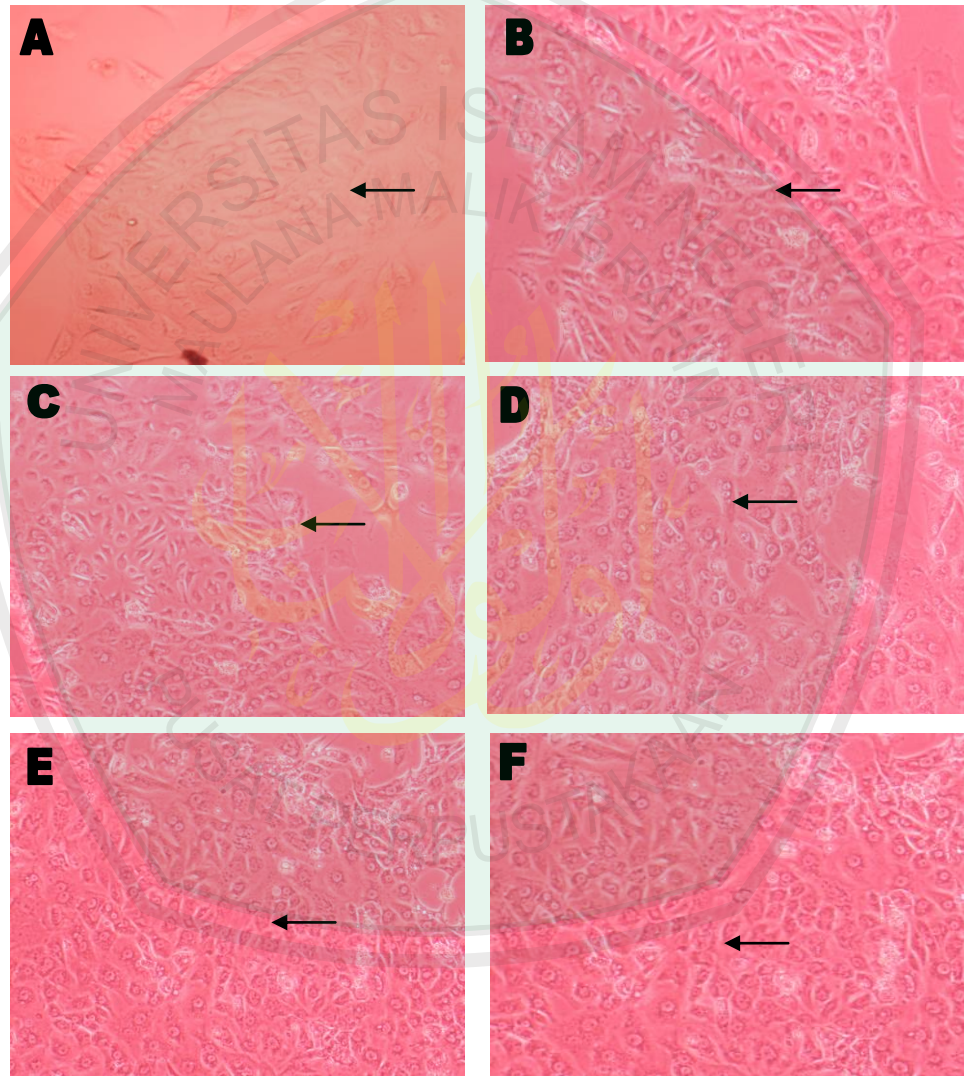
Melekatnya sel pada substrat disebabkan karena beberapa faktor, antara lain adalah medium. Medium yang digunakan untuk kultur sel harus menyediakan nutrisi esensial yang dibutuhkan untuk pertumbuhan sel seperti asam amino, asam lemak, ion, vitamin dan kofaktor. Pada penelitian ini medium yang digunakan adalah DMEM yang mengandung serum. DMEM mengandung banyak asam amino yang dibutuhkan untuk pertumbuhan sel. Serum berfungsi untuk membantu proses pelekatan sel dan serum juga menyediakan asam amino argisin dan lysine (Cristofalo dan Rothblat, 1977).

Membran sel yang melekat pada substrat banyak mengandung integrin (biasanya integrin $\alpha 5\beta 1$). Integrin-integrin ini mengikatkan substrat atau materi ekstra sel yang melapisi substrat dengan sitoskeleton. Struktur ini yang disebut *focal contact*. Pada saat membran sel mulai menempel pada substrat, protein-protein integrin dan mikrofildamen akan menyusun diri membentuk *focal contact* di tempat membran menempel pada substrat (Istanti dkk, 1999).

Perlekatan sel dengan sel termasuk interaksi fisik yang melibatkan komponen membran yaitu protein integral membran. Protein-protein ini menyusun suatu struktur yang disebut *junction*. Protein-protein tersebut antara lain selectin, molekul dari kelompok besar immunoglobulin, integrin dan cadherin. Cadherin mengikat sel yang satu dengan sel yang lain melalui ikatan antar cadherin sejenis yang terdapat pada permukaan kedua sel. Bentuk ikatan tersebut menyebabkan sel-sel hanya dapat berikatan dengan sel-sel lain yang sejenis (Istanti dkk, 1999). Hasil pengamatan telah menunjukkan bahwa sel yang melekat pada substrat disebabkan adanya protein integrin dan sel mengalami ekspansi karena adanya cadherin yang dapat menghubungkan antara sel yang satu dengan sel yang lainnya.

Setelah 4 hari masa inkubasi medium pertumbuhan dikeluarkan dari well, kemudian sel dicuci dengan PBS. PBS berfungsi menghilangkan serum yang terkandung di dalam medium. Serum harus dihilangkan agar tidak mengganggu kerja tripsin. Setelah sel dicuci dengan PBS, ditambahkan tripsin untuk melepaskan sel dari permukaan well dan lebih mudah melakukan perhitungan karena sel akan terpisah-

pisah. Tripsin memiliki aktivitas proteolitik yang dapat menyebabkan kerusakan protein pada membran sel. Reaksi proteolitik dapat dicegah dengan penambahan medium yang komplit mengandung serum (Hsiang *et al*, 2010).



Gambar 4.2 Konfluenitas kultur primer sel ginjal fetus hamster pada hari ke-4 (Perbesaran 200x): perlakuan kontrol tanpa pemberian vitamin E (A), perlakuan pemberian vitamin E konsentrasi 25 μ M (B), vitamin E konsentrasi 50 μ M (C), vitamin E konsentrasi 75 μ M (D), vitamin E konsentrasi 100 μ M (E), dan vitamin E konsentrasi 125 μ M (F)

Pemberian vitamin E dengan konsentrasi yang berbeda (25 μ M, 50 μ M, 75 μ M, 100 μ M, 125 μ M) pada kultur primer sel ginjal fetus hamster selama 4 hari mampu meningkatkan proliferasi. Dapat dilihat pada gambar 4.2, dimana semakin tinggi pemaparan vitamin E pada kultur primer sel ginjal maka kerapatan sel akan semakin berkurang. Hal ini dimungkinkan karena vitamin E yang ditambahkan dalam media DMEM tersebut memiliki kemampuan mempercepat konfluen sel ginjal fetus hamster. Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Olson dan Seidel (2000), vitamin E dengan konsentrasi 100 μ M yang ditambahkan dalam media kultur memberi pengaruh positif terhadap proliferasi sel embrio sapi yang dikultur secara *in vitro*.

Vitamin E yang ditambahkan dalam media kultur mempunyai sifat hidrofobik sehingga dapat melewati membran sel. Vitamin E juga mampu bertranslokasi di membran sel karena vitamin E mempunyai *phytyl* yang terdiri dari 3 isoprenoid, sehingga dapat berikatan dengan membran sel. Proliferasi sel dibangkitkan oleh suatu stimulus atau ligan. Ligan yang berikatan dengan reseptor akan mengaktifasi reseptor tersebut. Reseptor yang teraktifasi akan mengakibatkan teraktifasinya beberapa molekul transduktor membran. Selanjutnya molekul transduktor sinyal yang telah teraktifasi bersama-sama dengan vitamin E akan menstimulasi aktifitas molekul transduktor di sitosol yang biasanya merupakan enzim protein kinase (Purnomo, 2009).

Enzim protein kinase yang teraktifasi pada gilirannya akan mengaktifasi protein faktor transkripsi. Adanya aktifasi protein faktor transkripsi akan mengakibatkan protein tersebut berikatan dengan segmen pemicu (*enhancer*) atau segmen promoter, yang akan memicu proses transkripsi yang selanjutnya mengaktifkan siklus sel (Purnomo, 2009).

4.2 Pengaruh Pemberian Vitamin E (*α -tokoferol*) dalam Media DMEM terhadap Viabilitas Sel Ginjal Fetus Hamster yang Dikultur Primer

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis statistik dengan ANAVA tunggal tentang pengaruh pemberian vitamin E dalam media DMEM terhadap viabilitas sel ginjal fetus hamster yang dikultur primer, diperoleh data yang menunjukkan bahwa $F_{hitung} > F_{tabel 5\%}$. Hal tersebut menunjukkan bahwa ada pengaruh yang nyata dari pemberian vitamin E terhadap viabilitas sel ginjal fetus hamster sebagaimana yang tercantum dalam tabel 4.3.

Tabel 4.3. Ringkasan ANAVA tunggal tentang pengaruh pemberian vitamin E dalam media DMEM terhadap viabilitas sel ginjal fetus hamster yang dikultur primer

SK	Db	JK	KT	F hitung	F tabel 5%
Perlakuan	5	981,0733	196,21466	4,22*	2,77
Galat	18	836,9981	46,49989		
Total	23	1818,0714			

Keterangan: * menunjukkan berbeda nyata

Berdasarkan perhitungan nilai KK pada konfluenitas sel ginjal fetus hamster didapatkan nilai KK sebesar 7,93%, sehingga untuk mengetahui perbedaan antar

perlakuan yang ada dilakukan uji lanjut menggunakan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) 5%. Hasil uji BNT 5% dari rata-rata viabilitas sel ginjal fetus hamster, didapatkan notasi BNT yang disajikan pada tabel 4.4.

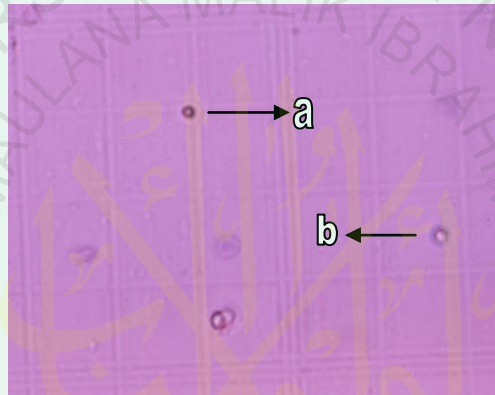
Tabel 4.4 Ringkasan BNT 5% tentang pengaruh pemberian vitamin E dalam media DMEM terhadap viabilitas sel ginjal fetus hamster yang dikultur primer

Perlakuan	Rata-Rata (%)	Notasi
P0 (0 μ M)	73,91	a
P1 (25 μ M)	83,03	a
P2 (50 μ M)	86,21	ab
P3 (75 μ M)	87,71	b
P4 (100 μ M)	90,78	b
P5 (125 μ M)	94,03	b

Keterangan: Angka yang didampingi dengan huruf yang sama pada kolom yang sama tidak berbeda nyata pada taraf signifikan 5%

Berdasarkan hasil tabel 4.4, dapat diketahui bahwa pemberian vitamin E pada P0 tidak berbeda nyata dengan P1 dan P2. P1 tidak berbeda nyata dengan P0 dan P2. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian vitamin E pada konsentrasi 25 μ M dan 50 μ M, belum memberi pengaruh pada viabilitas sel ginjal fetus hamster. Tetapi P0 berbeda nyata dengan P3, P4, dan P5. Sedangkan P2 tidak berbeda nyata dengan P3, P4, dan P5. Hasil dari notasi BNT 5%, dapat diketahui bahwa konsentrasi vitamin E yang berpengaruh terhadap viabilitas sel ginjal fetus hamster ditemukan pada konsentrasi 125 μ M.

Kultur primer sel ginjal pada perlakuan pemberian vitamin E dapat diamati dengan menggunakan mikroskop inverted. Pengamatan viabilitas sel ginjal dengan cara pewarnaan tripan blue. Sel ginjal yang bertahan hidup tidak dapat menyerap warna, akan tetapi sel yang mati dapat menyerap warna. Hal ini disebabkan rusaknya membran sel ginjal sehingga pewarna sel dapat masuk untuk mewarnai sel ginjal, seperti tampak pada gambar 4.3.



Gambar 4.3 Viabilitas sel ginjal fetus hamster yang diamati menggunakan mikroskop inverted perbesaran 200x: sel yang mati menyerap warna biru (a) dan sel yang hidup berwarna bening (b)

Pengamatan viabilitas sel pada penelitian ini menggunakan tripan blue 0,4%. *Tripan Blue* merupakan pewarna yang biasanya digunakan untuk uji viabilitas sel secara sederhana. Tripan blue tidak mengubah integritas membran plasma dan memperlambat proses kematian sel, dan juga memperkecil jumlah sel dan memfasilitasi identifikasi sel yang akan dilihat dengan mikroskop. Untuk mengetahui viabilitas sel, sel ditripsinasi dengan tripsin EDTA 0,25% agar lebih mudah

melakukan perhitungan karena sel akan terpisah-pisah dan lepas dari substrat tempat tumbuhnya sel.

Tripsinasi merupakan metode untuk memisahkan sel dari permukaan cawan dalam kultur jaringan menggunakan tripsin (enzim protease). Metode ini dapat diandalkan dan cepat dalam melakukan disagregasi sel, tetapi dapat merusak permukaan sel dengan cara merusak protein yang terdapat pada permukaan sel (Trenggono, 2009). Tripsin, kolagenase atau proteinase termasuk enzim proteolitik, biasanya dikombinasikan dengan EDTA, dan menyebabkan sel lepas dari permukaan tempat tumbuhnya. Akan tetapi, reaksi proteolisis dapat dicegah dengan penambahan medium yang komplit mengandung serum dan suplementasi vitamin E.

Adanya peningkatan viabilitas sel hasil kultur ginjal yang diberi perlakuan vitamin E diduga karena sel-sel yang diberi suplementasi vitamin E lebih tahan terhadap stress atau *shocks* yang dapat menyebabkan kerusakan pada membran sel, sehingga sel-sel tersebut lebih mampu bertahan hidup. Vitamin E bersifat hidrofobik dan berfungsi melindungi membran sel dan menjaga integritas sel dan juga membantu meningkatkan proliferasi sel (Martini, 1995). Menurut penelitiannya Then (2009), konsentrasi vitamin E (α -tokoferol) 10 μ M dapat meningkatkan 40% viabilitas kultur primer saraf cerebellar pada tikus dan α -tokoferol dengan konsentrasi 750 μ M tidak bersifat toksik pada kultur primer saraf cerebellar tikus.

Viabilitas sel yang tinggi menunjukkan proliferasi sel yang tinggi pula. Proliferasi merupakan salah satu parameter yang menunjukkan sel-sel tersebut sehat

membelah. Viabilitas sel merupakan perbandingan jumlah sel yang hidup dan sel yang mati. Viabilitas sel ditentukan dari kemampuan sel untuk hidup dan menjalankan metabolismenya dimana ini merupakan faktor yang mempengaruhi keberhasilan kultur sel (Pavlovic, 2005).

Sel-sel yang hidup pada penelitian ini ditandai dengan sel yang bening (Gambar 4.3) karena tidak menyerap warna *tripan blue*, diduga sel tersebut mampu mempertahankan integritas membran sehingga sel tidak menyerap warna dari *tripan blue*. Adanya vitamin E yang bersifat hidrofobik pada daerah membran menyebabkan membran sel dapat menjaga integritas membran.

Sel-sel yang mati (Gambar 4.3) ditandai dengan sel yang menyerap warna dari *tripan blue*. Hal ini diduga sel tersebut memiliki membran yang rapuh akibat sel mengalami *shocks* pada saat mendapatkan perlakuan di dalam kultur, sehingga membran sel menjadi rapuh dan mudah dilalui zat-zat ekstrasel termasuk *tripan blue*. Dengan adanya vitamin E dalam media kultur, maka sel mampu mempertahankan integritas membrannya karena vitamin E mempunyai bagian *phytyl* yang dapat menempel pada lapisan fosfolipid membran sel (Linder, 1992).

4.3 Pengaruh Pemberian Vitamin E (α - tokoferol) dalam Media DMEM terhadap Abnormalitas Sel Ginjal Fetus Hamster yang Dikultur Primer

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis statistik dengan ANAVA tunggal, tentang pengaruh pemberian vitamin E terhadap abnormalitas sel ginjal fetus hamster, diperoleh data yang menunjukkan bahwa F hitung $>$ F tabel 5%. Hal tersebut

menunjukkan bahwa ada pengaruh yang nyata dari pemberian vitamin E terhadap abnormalitas sel ginjal fetus hamster sebagaimana yang tercantum dalam tabel 4.5.

Tabel 4.5. Ringkasan ANAVA tunggal tentang pengaruh vitamin E dalam media DMEM terhadap abnormalitas sel ginjal fetus hamster yang dikultur primer

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel 5%
Perlakuan	5	253,96738	50,793	8,59*	2,77
Galat	18	106,45262	5,914		
Total	23				

Keterangan: * menunjukkan berbeda nyata

Berdasarkan perhitungan nilai KK pada konfluenitas sel ginjal fetus hamster diperoleh nilai KK sebesar 85,63%, sehingga untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang ada dilakukan uji lanjut menggunakan Uji Jarak Duncan (UJD) 5%. Hasil UJD 5% dari rata-rata abnormalitas sel ginjal fetus hamster, didapatkan notasi UJD yang disajikan pada tabel 4.6.

Tabel 4.6 Ringkasan UJD 5% tentang pengaruh vitamin E dalam media DMEM terhadap abnormalitas sel ginjal fetus hamster yang dikultur primer

Perlakuan	Rata-Rata (%)	Notasi 5%
P5 (125 μ M)	0,0925	a
P4 (100 μ M)	0,6900	a
P3 (75 μ M)	1,1975	a
P2 (50 μ M)	2,4150	a
P1 (25 μ M)	2,8650	a
P0 (0 μ M)	9,8000	b

Keterangan: Angka yang didampingi dengan huruf yang sama pada kolom yang sama tidak berbeda nyata pada taraf signifikan 5%.

Berdasarkan hasil tabel 4.6, dapat diketahui bahwa pemberian vitamin E pada P0 berbeda nyata dengan P1, P2, P3, P4, dan P5. Hal ini menunjukkan bahwa

pemberian vitamin E pada konsentrasi 25 μ M sudah mampu menurunkan abnormalitas sel ginjal fetus hamster. Hasil dari notasi UJD 5%, dapat diketahui bahwa konsentrasi vitamin E yang berpengaruh terhadap abnormalitas sel ginjal fetus hamster ditemukan pada konsentrasi 25 μ M.

Hasil dari penelitian yang telah dilakukan, dapat diketahui bahwa semakin tinggi paparan vitamin E pada sel ginjal fetus hamster yang diberikan maka semakin dapat menurunkan abnormalitas sel ginjal. Hal ini karena vitamin E yang bersifat hidrofobik pada daerah membran dapat menjaga integritas membran sel, sehingga membran sel tidak mudah rusak akibat perlakuan sel pada saat dikultur. Pada penelitiannya Sekaran (2010), bahwa kandungan vitamin E, karoten, dan fenolat pada minyak palm phenolik (OPP) dengan konsentrasi 200 μ g/ml dapat meningkatkan viabilitas sel pada kultur *Baby Hamster Kidney* (BHK) sel line dan juga dapat menghambat pertumbuhan sel tumor. Sel tumor ini merupakan sel yang abnormal.



Gambar 4.4 Hasil pengamatan sel ginjal dengan menggunakan mikroskop inverted perbesaran 200x yang menunjukkan sel ginjal abnormal (terjadi pembengkakan sel) (a), dan sel ginjal yang normal (b)

Sel ginjal yang abnormal memiliki bentuk sel yang besar jika dibandingkan dengan sel yang normal, seperti tampak pada gambar 4.4. Hal ini disebabkan sel ginjal mengalami *shock* akibat perlakuan sel pada saat dikultur. Ginjal yang masih berada dalam tubuhnya, kondisinya sudah berbeda dengan kondisi yang ada di luar tubuhnya, dan mendapatkan perlakuan yang meliputi beberapa tahap dalam kultur. Sehingga dapat menyebabkan sel ginjal mengalami pertumbuhan yang abnormal karena perlindungan sel yang paling luar atau membrannya rusak akibat sel mengalami stres. Vitamin E mampu melindungi membran sel ginjal, dengan cara menjaga integritas membran sel.

Integritas membran sel tercipta karena kondisi intra sel dalam keadaan seimbang. Kondisi sel yang seimbang, akan melakukan proses metabolisme untuk melakukan pembelahan, kemudian berekspansi, dan sel mampu berproliferasi. Kondisi dalam sel yang tidak seimbang akan menyebabkan pertumbuhan sel yang abnormal, karena sel mengalami gangguan yang berakibat pada kerusakan membran sel. Kerusakan membran dapat mengakibatkan pembengkakan pada sel sehingga sel berukuran besar yaitu melebihi ukuran sel yang normal, seperti tampak pada gambar 4.4. Menurut Brenner (1996), ukuran sel ginjal yang normal adalah 0,5-2,0 μ m. Ukuran sel ginjal yang besar belum tentu baik karena sel mengalami gangguan sehingga timbul pembengkakan. Akibat dari pembengkakan ini, ukuran sel melebihi ukuran sel normal (abnormalitas sel). Sel yang abnormal akan lebih cepat mengalami

kematian daripada sel yang normal. Hal ini menunjukkan bahwa Allah telah menciptakan segala sesuatu menurut ukurannya, sebagaimana firman Allah dalam Alqur'an surat Qomar ayat 49, yaitu:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٤٩﴾

”Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran” (Qs. Qomar: 49).

Ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah menciptakan segala sesuatu menurut ukuran. Hal tersebut telah diatur sedemikian rupa, sehingga sel yang merupakan unit terkecil dari makhluk hidup, dapat melakukan proses metabolisme apabila sel dalam kondisi ukuran yang normal. Sel yang mempunyai ukuran yang normal, berarti sel tersebut dalam kondisi yang seimbang, sehingga sel dapat melakukan proses metabolisme, pembelahan, berekspansi, dan berproliferasi. Sel yang mempunyai ukuran yang abnormal, berarti sel tersebut dalam kondisi yang tidak seimbang. Kondisi sel yang tidak seimbang menyebabkan gangguan yang berakibat pada kerusakan membran sel. Kerusakan membran dapat mengakibatkan ukuran sel membesar. Sel yang mempunyai ukuran besar karena sel mengalami pembengkakan, sehingga sel akan lisis, dan akhirnya sel akan mengalami kematian. Kondisi sel yang tidak seimbang tersebut, menyebabkan sel mengalami pertumbuhan yang abnormal.

Mekanisme yang menyebabkan pertumbuhan abnormal ini adalah rusaknya membran sel akibat sel mengalami *shock* sehingga menyebabkan peningkatan ion Ca^{2+} . Peningkatan ion Ca^{2+} akan mengaktifkan enzim perusak DNA seperti protease

sehingga terjadi kerusakan pada DNA dan kemampuan DNA untuk *repair* atau memperbaiki DNA juga rusak sehingga terjadilah pertumbuhan sel yang abnormal. Apabila kerusakan DNA tidak parah maka masih dapat diperbaiki oleh sistem perbaikan DNA, jika tidak dapat diperbaiki maka replikasi sel akan terganggu (Pospos, 2002). Hal tersebut dapat dihindari dengan memberikan suplementasi vitamin E, karena vitamin E mempunyai bagian *phytyl* yang dapat menempel pada lapisan fosfolipid membran sel sehingga sel mampu menjaga integritas membran. Sel yang mampu menjaga integritas membran, maka sel akan tumbuh dan berkembang dalam kondisi yang normal.