

BAB 1

PENDAHULUAN

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker adalah tumor ganas yang ditandai dengan pertumbuhan abnormal sel-sel tubuh. Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) pada tahun 2002, kanker merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit jantung dan stroke. Salah satu keganasan yang sering ditemukan di seluruh dunia adalah kanker payudara. Data *World Health Organization (WHO)* pada tahun 2004 menunjukkan bahwa lebih dari 1,2 juta wanita di dunia terdiagnosis kanker payudara. Pada wanita Indonesia kanker payudara merupakan jenis keganasan kedua terbanyak setelah kanker leher rahim (Agustina, 2008).

Kanker *mammae* merupakan kanker yang paling banyak dialami wanita di seluruh dunia dan menduduki urutan kedua penyebab kanker serta kematian pada wanita. Berbagai faktor penyebab kanker *mammae* telah ditemukan. Lebih dari separuh kasus kanker *mammae* disebabkan faktor hormonal dan reproduksi di samping faktor lainnya seperti usia, kehamilan pertama di usia yang tinggi, riwayat keluarga dan obesitas (Kumala, 2008).

Menurut Liptak (2004) kecenderungan meningkatnya jumlah kasus kanker *mammae* juga terjadi pada hewan, khususnya pada anjing dan kucing. Hampir 50% kanker *mammae* terjadi pada anjing dan 85% pada kucing adalah maligna. Kasus kanker *mammae* pada anjing betina menempati tempat kedua terbanyak setelah kanker kulit. Diperkirakan 165-198 dari 10.000 ekor anjing betina mengidap kanker *mammae* dimana 50% bersifat benigna dan 50% bersifat

maligna, sedangkan pada kucing kasus kanker *mammae* lebih jarang terjadi, namun dari keseluruhan kasus kanker *mammae* pada kucing tercatat 85% bersifat maligna dan sisanya bersifat benigna.

Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) merupakan karsinogen kimiawi yang banyak terdistribusikan secara luas di lingkungan. PAH adalah kelompok bahan kimia yang terbentuk selama proses pembakaran batubara, minyak, gas, kayu, sampah atau zat organik lainnya yang tidak sempurna. Ada lebih dari 100 jenis PAH yang berbeda dan biasanya merupakan campuran yang kompleks dalam lingkungan. Termasuk dalam golongan senyawa PAH adalah *Dimetilbenz(a)antrasen* (DMBA) (Li, 2010).

Dimetilbenz[a]antrasen (DMBA) merupakan salah satu senyawa toksik dari golongan senyawa PAH (Polisiklik Aromatik Hidrokarbon) yang sangat spesifik untuk pembuatan model kanker payudara pada beberapa hewan uji jika diberikan secara peroral atau intragastrik. DMBA diabsorpsi di dalam intestinal dan masuk ke dalam sirkulasi darah, kemudian menuju vena porta, dan mengalami metabolisme di hepar menjadi metabolit epoksida dehidrodiol yang sangat reaktif. Metabolit ini mampu berinteraksi dengan target makromolekul di dalam tubuh (DNA) dengan membentuk ikatan kovalen, disebut *DNA adduct* yang dapat menyebabkan kerusakan DNA sehingga terjadi proses karsinogenesis (Melendez-Colon *et al.*, 1999).

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologis yang dilakukan oleh Meiyanto dkk (2007) pada *glandula mammae* tikus yang mengalami kanker *mammae* setelah di inisiasi dengan karsinogen DMBA (timbul *nodul*) terjadi

proliferasi berat dari epitel acini ke arah *lumen acini*, dengan ukuran epitel acini bervariasi disertai ditemukan adanya gambaran mitosis. Massa tumor yang solid terlihat sebagai lobulus dari tumor sel yang dipisahkan oleh jaringan ikat tipis. Ditemukan juga adanya proses peradangan yang sangat berat.

Pengobatan kanker saat ini yang umum dilakukan adalah mengangkat jaringan kanker melalui operasi, namun cara ini tidak dapat mengatasi kanker yang mengalami metastasis ke berbagai organ lain. Penggunaan kemoterapi dan penyinaran juga kurang selektif dalam membunuh sel kanker sehingga seringkali sel normal juga ikut rusak dan mati akibat penyinaran (Pratiwi dkk., 2008). Kegagalan yang sering terjadi dalam pengobatan kanker, utamanya melalui kemoterapi, dikarenakan rendahnya selektifitas anti kanker dan belum jelasnya proses karsinogenesis itu sendiri. Kendala lain yang dihadapi dalam pengobatan kanker adalah mahalnya biaya pengobatan. Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, penelitian dan pengembangan obat kanker menjadi sangat penting untuk terus dilakukan. Namun usaha pencegahan kanker yang dilakukan sejak dini kiranya merupakan jalan terbaik terhindar dari masalah - masalah yang ditimbulkan kanker (Susilowati, 2004).

Menurut Susilowati dkk (2004) upaya penemuan kemopreventif dalam rangka pencegahan dan penundaan proses karsinogenesis serta pengurangan kanker untuk terjadi kembali, merupakan strategi baru yang menjanjikan. Senyawa kemopreventif dapat berupa bahan makanan ataupun senyawa kimia baik natural (fitokimia) atau sintetik. Upaya ini merupakan alternatif yang mudah dan murah terhindar dari kanker terutama bagi masyarakat dengan resiko tinggi.

Penggunaan daun salam (*Eugenia polyantha*) tampaknya menjadi alternatif untuk diketahui aktivitasnya sebagai kemopreventif, karena ekstrak bahan tersebut mengandung senyawa flavonoid yang mampu menghambat karsinogenesis. Senyawa flavonoid tersebut dapat menghambat proliferasi melalui inhibisi proses oksidatif penyebab inisiasi kanker (Ren *et al.*, 2003).

Berdasarkan penelitian Susilowati dkk (2004) pencegahan karsinogenesis menggunakan daun sambung nyawa (*Gynura procumbents*) menggunakan dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 750 mg/kg BB mampu menurunkan aktivitas proliferasi sel-sel tumor *glandula mammae* dari tikus yang diinisiasi DMBA, oleh karena itu pada penelitian ini menggunakan daun yang berbeda yaitu daun salam (*Eugenia polyantha*) dengan menggunakan dosis pemberian yang sama untuk mengetahui efektivitas pemberian dalam mencegah terjadinya dan perkembangan lanjut dari sel-sel kanker tersebut.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perubahan gambaran histopatologi kelenjar *mammae* tikus galur *Sprague dawley* setelah pemberian ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) pada berbagai dosis dan DMBA?

1.3. Landasan Teori

Dimetilbenz[a]antracen (DMBA) merupakan salah satu senyawa toksik dari golongan senyawa PAH (Polisiklik Aromatik Hidrokarbon) yang sangat spesifik untuk pembuatan model kanker payudara pada beberapa hewan uji jika

diberikan secara peroral atau intragastrik. DMBA diabsorpsi di dalam intestinal dan masuk ke dalam sirkulasi darah, kemudian menuju vena porta, dan mengalami metabolisme di hepar menjadi metabolit epoksida dehidrodiol yang sangat reaktif. Metabolit ini mampu berinteraksi dengan target makromolekul di dalam tubuh (DNA) dengan membentuk ikatan kovalen, disebut *DNA adduct* yang dapat menyebabkan kerusakan DNA sehingga terjadi proses karsinogenesis (Melendez-Colon *et al.*, 1999).

Tubuh memerlukan antioksidan yang dapat membantu melindungi tubuh dari serangan senyawa karsinogen. Daun salam adalah tanaman asli Indonesia yang mengandung minyak atsiri, tannin dan flavonoid yang biasa digunakan masyarakat Indonesia sebagai bumbu masakan (Dalimartha, 2003).

Penggunaan daun salam menjadi alternatif untuk diketahui aktivitasnya sebagai obat kanker, karena daun salam mengandung senyawa flavonoid yang mampu menghambat karsinogenesis. Senyawa flavonoid dapat menghambat proliferasi melalui inhibisi proses oksidatif penyebab inisiasi kanker. Mekanisme ini diperantarai penurunan enzim *xanthin oksidase*, *siklooksigenase (COX)* dan *lipooksigenase (LOX)* yang diperlukan dalam proses peroksidasi sehingga menunda siklus sel (*cell cycle arrest*) (Ren *et al.*, 2003).

Kandungan dari daun salam yaitu tanin, minyak atsiri, seskuiterpen, triterpenoid, fenol, steroid, sitral, lakton, saponin, dan karbohidrat. Kandungan kimia lainnya yaitu Thiamin, Riboflavin, Niacin, vitamin B6, vitamin B12, dan folat. Bahkan mineral seperti selenium terdapat di dalam kandungan daun salam (Pidrayanti, 2008). Selain itu daun salam juga mengandung beberapa vitamin, di

antaranya vitamin C, vitamin A, vitamin E yang berfungsi sebagai antioksidan (Riansari, 2008).

Berdasarkan kenyataan empiris dan data-data yang tersedia tersebut, maka dapat dikatakan bahwa daun salam (*Eugenia polyantha*) dengan berbagai kandungan senyawa kimia yang dimiliki memiliki potensi sebagai antioksidan penangkal radikal bebas yang dikembangkan sebagai kemopreventif pencegah kanker.

1.4. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui adanya perubahan gambaran histopatologi kelenjar *mammae* tikus galur *Sprague dawley* setelah pemberian ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) pada berbagai dosis dan DMBA.

1.5. Manfaat Hasil Penelitian

Memberikan informasi tentang pentingnya pengamatan histopatologi pada kelenjar *mammae* tikus galur *Sprague Dawley* setelah pemberian ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) dan inisiasi DMBA.

1.6. Hipotesis

Terdapat perubahan gambaran histopatologi kelenjar *mammae* tikus galur *Sprague dawley* setelah pemberian ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) pada berbagai dosis dan inisiasi DMBA.