

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Kanker adalah pertumbuhan dan perkembangan sel yang tidak normal, yang tumbuh secara cepat dan tidak terkendali melebihi sel-sel yang normal (Winarti, 2010). Di Amerika Serikat dan beberapa negara berkembang lainnya, kanker sekarang ini bertanggung jawab untuk sekitar 25% dari seluruh kematian yang terjadi (Jemal *et al.*, 2005). Di antara berbagai jenis kanker seperti kanker prostat, kanker rahim, kanker kulit, kanker kolon, kanker hati, kanker perut, kanker tulang, kanker darah, dan kanker payudara (Yashima, 2010), yang paling banyak ditakuti oleh kaum wanita adalah kanker payudara. Kanker payudara merupakan pembunuh kedua utama wanita di dunia setelah kanker leher rahim. Insidensi dan angka kematian yang diakibatkannya cukup tinggi, bahkan setiap tahun meningkat jumlahnya (Djerban *et al.*, 2003).

Kanker payudara terjadi karena adanya ketidaknormalan sel pada kelenjar saluran dan jaringan payudara yang dapat menginvasi jaringan di sekitar payudara. Penyebab dari kanker payudara adalah faktor umur, jenis kelamin, genetik (keturunan), radiasi, reproduksi dan faktor hormon (Kumar *et al.*, 2007). Di Indonesia, berdasarkan Penelitian Jakarta *Breast Cancer* pada April 2001 sampai April 2003 menunjukkan bahwa dari 2.834 orang yang memeriksakan benjolan di payudaranya, 368 orang (13%) terdiagnosa kanker payudara (Naziya, 2006). Masalah utama yang dihadapi sekarang adalah banyaknya jumlah penderita

kanker payudara dan besarnya biaya pengobatan kanker, sehingga mendorong berkembangnya penelitian-penelitian tentang terapi alternatif kanker dengan menggunakan bahan-bahan alami sebagai upaya untuk pencegahan primer.

Jaringan kanker payudara memiliki ciri histologi yang sangat khas saat diamati dengan mikroskop. Diantaranya terbentuk sel abnormal pada jaringan yang terdapat pada payudara, terutama pada saluran yang membawa air susu ke puting susu (*ductal carcinoma in situ*) (Peeters *et al.*, 2003). Terjadi perubahan yang menampakkan proliferasi berat dari sel-sel epitel dengan dua atau lebih lapisan sel yang melebar ke arah lumen duktus, dengan ukuran epitel bervariasi disertai dengan banyaknya jumlah sel yang mengalami mitosis secara abnormal (Schnitt, 2003).

Sebagian besar kanker disebabkan oleh faktor-faktor ekstrinsik, salah satunya yaitu zat-zat kimia yang bersifat karsinogenik. Golongan *polisiklik aromatic hidrokarbon* (PAH) merupakan salah satu zat karsinogenik kimia yang dapat menyebabkan kanker payudara, kanker kulit, kanker hati, leukemia, kanker paru-paru, dan kanker lambung serta kanker pada jaringan lainnya menurut Irwin (1997) dan Robbins (2007). Senyawa yang termasuk golongan PAH adalah dimetilbenz()antrasena (DMBA) (Nogueira *et al.*, 2009). DMBA sudah banyak dipakai sebagai senyawa karsinogen dalam berbagai penelitian sebelumnya untuk menginduksi kanker payudara tikus (Singletary *et al.*, 1998). DMBA memerlukan aktivasi metabolisme untuk menjadi reaktif. Aktivasi tersebut melibatkan enzim-enzim sitokrom P-450 terutama CYP1A1/CYP monooxygenase dan epoksida hidrolase. Metabolisme substrat oleh enzim sitokrom P-450 umumnya

memerlukan oksigen yang lebih banyak dari substrat yang dimetabolisme, sehingga menghasilkan ROS (Namazi, 2009). Metabolisme DMBA oleh enzim-enzim sitokrom P-450 dan epoksida hidrolase yang akan menyebabkan terbentuknya *proximate carcinogen* (karsinogen awal) yang selanjutnya berubah *ultimate carcinogen* (karsinogen akhir) yang dapat merusak DNA melalui pembentukan epoksid dihidrodiool. Epoksida dihidrodiool dapat membentuk *DNA adduct* (kompleks yang dibentuk oleh bagian DNA tertentu dengan senyawa mutagen kimia dengan ikatan kovalen) dan menyebabkan mutasi sel, akibatnya terbentuklah kanker (Melendez *et al.*, 1999).

Senyawa-senyawa yang mampu menghambat pertumbuhan kanker atau mengurangi kemungkinan kembali tumbuhnya sel kanker bisa didapatkan dengan mengkonsumsi sayuran dan buah-buahan yang mengandung antioksidan, seperti karotenoid, vitamin A, C, dan E. Beberapa jenis karotenoid yang banyak terdapat di alam adalah karoten, likopen, xanthofil, kapxantin dan biscin (Winarti, 2010).

Buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) merupakan tanaman yang berasal dari keluarga Solanaceae, memiliki kandungan vitamin A dan C serta senyawa antioksidan yang baik untuk kesehatan terutama likopen. Aktivitas antioksidan dari ekstrak metanol buah tomat diperoleh nilai IC_{50} sebesar 44,06 $\mu\text{g/ml}$ lebih besar dari vitamin C yaitu 3,63 $\mu\text{g/ml}$ (Andayani *et al.*, 2008). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak tomat dan vitamin C mempunyai aktivitas antioksidan yang kuat karena mempunyai IC_{50} kurang dari 200 $\mu\text{g/ml}$ berdasarkan Blouis (1958) dalam Andayani *et al.*, (2008). Likopen adalah zat warna merah yang paling banyak terdapat pada buah tomat, yang dapat menyerang radikal

bebas pemicu kanker (Winarti, 2010). Likopen memiliki kemampuan sepuluh kali lipat dalam perlindungan terhadap kanker dibandingkan dengan jenis karotenoid lainnya, efektif terutama terhadap kanker payudara, paru-paru, endometrium, dan prostat menurut Atkins (1999) dan Paola *et al.* (2011). Menurut penelitian Maulida dan Naufal (2010), dalam 100 g jus tomat terkandung likopen sebanyak 5,14 mg.

Likopen menghambat enzim CYP1A1, sehingga dapat menghambat timbulnya radikal bebas yang salah satunya adalah ROS (*reactive oxygen species*) dan pembentukan DNA *adduct* (Mein *et al.*, 2008). Dengan mekanisme kerja tersebut, likopen dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada lipid, lipoprotein, protein dan DNA (Agarwal dan Rao, 2000) serta terjadinya mutasi sel.

Mekanisme non-oksidatif melalui pengaturan fungsi gen, memperbaiki *gap-junction communication*, modulasi hormon dan respon imun atau pengaturan metabolisme yang semuanya dapat mengurangi dan menurunkan resiko penyakit kronik (Sudardjat dan Gunawan, 2003). Likopen juga dapat mengurangi resiko kanker dengan cara mengaktifkan enzim khusus pencegah kanker seperti enzim detoksifikasi fase II yaitu enzim *glutation S-Transferase* (GST), yang dapat menghilangkan karsinogen berbahaya dari sel-sel tubuh (Levy *et al.*, 1995).

Dhirhe *et al.* (2010), telah membuktikan bahwa pemberian tomat (*Solanum lycopersicum* L.) 250 mg/kgBB pada mencit selama inisiasi DMBA (bahan karsinogenik) dapat mengurangi pembentukan mikronukleus dalam sel sumsum tulang sebesar 33% dan mencegah perkembangan sel tumor pada kulit sebesar 84%. Mikronukleus merupakan hasil mutasi dari kromosom utuh yang patah dan

kemudian tampak sebagai nukleus berukuran kecil di dalam sel (Schmid, 1975). Menurut Agarwal dan Rao (2000), asupan likopen 40 mg/hari pada manusia dapat menurunkan resiko kanker paru-paru, prostat dan payudara sebesar 50%.

Dengan demikian likopen pada tomat (*Solanum lycopersicum* L.) diharapkan dapat melindungi kelenjar mammae dari aktivitas karsinogenik senyawa DMBA. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan potensi tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap aktivitas karsinogenik pada kelenjar mammae mencit (*Mus musculus* L.) betina yang diinduksi DMBA (7,12-dimetilbenz(a)antrasena).

1.2 Rumusan Masalah

Dengan latar belakang tersebut di atas, dapat diajukan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap timbulnya perubahan histologi duktus kelenjar mammae pada mencit (*Mus musculus* L.) betina yang diinduksi DMBA?
2. Berapakah dosis ekstrak tomat (*Solanum lycopersicum* L.) yang optimal untuk mengurangi pengaruh DMBA terhadap duktus kelenjar mammae pada mencit (*Mus musculus* L.) betina?

1.3 Asumsi Penelitian

Penelitian ini didasarkan bahwa tomat (*Solanum lycopersicum* L.) mengandung likopen yang berpotensi sebagai antioksidan yang dapat mencegah dan menetralsir radikal bebas di dalam tubuh, sedangkan 7,12-

dimetilbenz()antrasena (DMBA) akan menghasilkan metabolit DMBA yang merupakan radikal bebas di dalam tubuh dan menyebabkan mutasi sel pada kelenjar mammae. Jika ekstrak tomat diberikan bersama-sama dengan DMBA, diharapkan dapat memberikan efek proteksi terhadap kelenjar mammae dan mempercepat regenerasi serta pemulihan sel pada kelenjar mammae akibat aktivitas karsinogenik DMBA.

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 Hipotesis kerja

1. Jika tomat (*Solanum lycopersicum* L.) mengandung likopen sebagai antioksidan, maka pemberian ekstrak tomat dapat memberikan pengaruh terhadap perubahan histologi duktus kelenjar mammae pada mencit betina yang diinduksi dengan DMBA.

1.4.2 Hipotesis statistik

1. Ho : tidak ada pengaruh pemberian ekstrak tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap perubahan histologi duktus kelenjar mammae pada mencit betina yang diinduksi DMBA.
Ha : ada pengaruh pemberian ekstrak tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap perubahan histologi duktus kelenjar mammae pada mencit betina yang diinduksi DMBA.

1.5 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan :

1. Mengetahui pengaruh pemberian tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap timbulnya perubahan histologi duktus kelenjar mammae pada mencit (*Mus musculus* L.) betina yang diinduksi DMBA.
2. Mengetahui dosis ekstrak tomat (*Solanum lycopersicum* L.) yang optimal untuk mengurangi pengaruh DMBA terhadap perubahan histologi duktus kelenjar mammae mencit (*Mus musculus* L.) betina.

1.6 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dalam memberikan efek proteksi terhadap kelenjar mammae dari aktivitas zat karsinogenik. Dengan adanya data tentang potensi tomat ini diharapkan dapat menjadi acuan tambahan pada penelitian selanjutnya. Penelitian ini juga diharapkan agar dapat menjadi bahan pertimbangan untuk melakukan penelitian klinis terhadap manusia mengenai manfaat tomat sebagai antikarsinogen dan antikanker.