

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neoplasma adalah masa abnormal jaringan yang pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkoordinasikan (Kumar dkk., 2007). Penggunaan istilah kedokteran yang umum, neoplasma sering disebut sebagai tumor. Tumor dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu tumor ganas (*maligna*) dan tumor jinak (*benigna*).

Tumor jinak umumnya tidak menginvasi dan tidak menyebar ke jaringan lain disekitarnya. Tumor jinak juga tidak mengancam jiwa kecuali bila tumor terletak pada area struktur vital. Suatu tumor dapat dikatakan jinak jika memperlihatkan tanda-tanda makroskopik dan sitologi, yakni tetap berada di lokasinya, tidak dapat menyebar ke tempat lain, oleh sebab itu dapat dilakukan pembedahan lokal dan tidak sampai menyebabkan kematian pada penderita (Chrestella, 2009). Tumor ganas pada umumnya tumbuh cepat, infiltratif dan merusak jaringan sekitarnya dan dapat menyebar ke seluruh tubuh melalui aliran limfe atau aliran darah, serta sering menimbulkan kematian pada penderita. Semua tumor ganas disebut kanker. Salah satu jenis penyakit kanker yang paling banyak diderita oleh perempuan ialah kanker payudara.

Menurut data *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2012 didapati bahwa kanker kelenjar mammae merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus tertinggi, yaitu sebesar 43,3 %, dan persentase kematian

akibat kanker kelenjar mammae sebesar 12,9%. Penelitian Jakarta Breast Cancer pada April 2001 sampai April 2003 di Indonesia menunjukkan bahwa dari 2.834 orang yang memeriksakan benjolan di payudaranya, 368 orang (13%) terdiagnosa kanker payudara (Naziya, 2006).

Diagnosa pada penyakit kanker kelenjar mammae membutuhkan pemeriksaan yang lebih lanjut hingga perlu diketahui penyebab munculnya kanker tersebut. Salah satu penyebab kanker dikarenakan kerusakan atau mutasi genetik dikarenakan akibat pengaruh lingkungan, seperti senyawa kimia, radiasi, atau virus. Terjadinya kanker meliputi banyak tahapan, dimana pada setiap tahapan menggambarkan perubahan genetik yang akan mendorong transformasi sel normal menjadi sel kanker/*malignant* (Hanahan and Weinberg, 2000).

Pengobatan pada kanker dapat menggunakan bahan yang mengandung isoflavon. Mekanisme anti kanker dari isoflavon adalah menghambat aktivitas enzim penyebab kanker, aktivitas anti oksidan dan meningkatkan fungsi kekebalan sel (Koswara, 2006). Seiring meningkatnya kebutuhan akan pengobatan yang aman, efektif, selektif dan ekonomis, masyarakat mulai beralih kepada pengobatan herbal.

Pengobatan herbal relatif lebih aman digunakan dan tidak terlalu menyebabkan efek samping sebagaimana penggunaan obat sintetik yang diproduksi pabrik farmasi. Hal itu dikarenakan komposisi herbal masih dapat dicerna didalam tubuh. Alasan lainnya didalam obat herbal struktur kimia masih kompleks. Kompleksitas struktur mampu meminimalkan efek yang ditimbulkan

dari bagian (situs) aktif struktur tersebut baik dengan cara melemahkan interaksi situs-reseptor yang terjadi ataupun menekan efek yang timbul.

Pemanfaatan bahan alam telah banyak dimanfaatkan baik sebagai obat maupun tujuan lain atau lebih dikenal dengan slogan *back to nature*. Penemuan suatu agen pencegah kanker yang berasal dari alam semakin diminati oleh masyarakat karena bahan alam tidak berbahaya bagi tubuh. Terapi kanker selama ini memiliki efek samping yang sangat berbahaya terhadap tubuh berupa mual muntah yang nantinya akan mempengaruhi asupan makanan, apabila tidak ditangani dengan cepat dan cermat dapat menyebabkan malnutrisi. Dampaknya terjadi penurunan kemampuan tubuh untuk toleransi terhadap pengobatan. Perubahan metabolisme yang berhubungan dengan kehilangan massa otot dan kekurangan tenaga mempengaruhi *quality of life* dan status fungsional (. Obat antikanker yang telah ada selain memiliki khasiat sebagai antikanker juga bersifat merusak sel-sel yang tumbuh normal (Anonim, 2000).

Salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai antikanker adalah kedelai (*Glycine max L.*) (Koswara, 2006). Kedelai memiliki beberapa jenis dengan kandungan yang berbeda dari setiap jenis dan varietasnya. *Glycine max* merupakan golongan bahan pangan yang bersifat fungsional. Isu yang menarik antara kesehatan dengan kedelai ialah adanya kandungan isoflavon yang terdapat pada kotiledon biji kedelai, dimana isoflavon berpotensi sebagai agen kemopreventif baru untuk kanker kelenjar mammae. Salah satu aktivitas fisiologis dari isoflavon adalah aktivitas antioksidan. Umumnya senyawa antioksidan mempunyai struktur inti yang sama, yaitu mengandung cincin benzen dengan

SKRIPSI PENGARUH EKSTRAK KEDELAI... NADIA MARVA TRIANA

gugus hidroksi atau gugus amino. Adanya aktivitas tersebut bermanfaat dalam menunda atau mencegah terjadinya oksidasi oleh radikal bebas (Kochhar and Rossell, 1990).

Mekanisme anti kanker dari isoflavon adalah menghambat aktivitas enzim penyebab kanker, aktivitas anti oksidan dan meningkatkan fungsi kekebalan sel (Koswara, 2006). Isoflavon dan derivatnya merupakan senyawa yang diketahui berfungsi sebagai antioksidan, antitumor, antiostroklerosis (Dixon and Steele, 1999). Sejumlah senyawa flavonoida dan isoflavonoida, yang berpotensi sebagai antitumor/antikanker adalah genestein yang merupakan isoflavon aglikon. Potensi tersebut antara lain menghambat perkembangan sel kanker kelenjar mammae (Lamastiniere *et al.*, 1997). Mencapai efek terapeutik yang tepat dan efektif diperlukan kesesuaian dosis serta tingkat keseriusan dari penyakit yang diderita. Penelitian ilmiah perlu dilakukan lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh ekstrak kedelai (*Glycine max*) terhadap kanker kelenjar mammae.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh ekstrak kedelai (*Glycine max*) terhadap gambaran histopatologi kelenjar mammae tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi 7,12-dimethylbenz(α)antrasena (DMBA)?

1.3 Landasan Teori

Terbentuknya kanker pada dasarnya terjadi karena adanya perubahan genetik (mutasi), terutama gen pengatur pertumbuhan yaitu *onkogen* yang menjadi

aktif dan *tumor suppressor gen* yang menjadi tidak aktif (Hanahan and Weinberg, 2000). Proliferasi sel yang terjadi terus-menerus sehingga terjadi hiperplasia sel yang dapat menutupi duktus dan bermetastasis ke jaringan sekitarnya (Brinton *et al.*, 2008). Proliferasi sel yang tidak terkendali tersebut dapat menyebabkan kanker kelenjar mammae, sebagai akibat dari akumulasi lesi genetik, sehingga menimbulkan perubahan yang dapat mengaktifkan *protooncogenes* dan menonaktifkan *tumor suppressor genes* (Lee and Muller, 2010; Green and Kroemer, 2009).

Syaifudin (2007) salah satu gen penekan tumor adalah p53, p53 merupakan suatu protein yang berperan sebagai regulator siklus sel. P53 berperan penting dalam respon stres selular, seperti paparan karsinogen (Meiyanto dkk. 2007). Protein tersebut akan menghambat proliferasi sel abnormal yang telah terinisiasi karsinogen untuk mencegah berkembangnya neoplasma. Protein yang tidak aktif tersebut dapat menimbulkan malignansi atau kanker yang ganas. Pada penyakit kanker, umumnya p53 mengalami mutasi. Mutasi p53 yang paling banyak terjadi adalah *missense mutation*. Mutasi tersebut dapat berupa degradasi p53, hilangnya kemampuan p53 menginduksi *cell cycle arrest* atau apoptosis dan hilangnya afinitas p53 untuk mengikat DNA yang rusak. Mutasi tersebut umumnya disebabkan adanya paparan senyawa karsinogen, seperti senyawa golongan Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) (misalnya DMBA), yang metabolit aktifnya dapat berikatan dengan DNA (Rundle *et al.*, 2000).

Faktor terjadinya kanker salah satunya disebabkan oleh paparan radiasi UV dan bahan-bahan kimia lainnya, atau bisa juga karena paparan DMBA (Pratama

dkk, 2018). Saat ini telah diyakini bahwa 80-90 persen dari semua kanker disebabkan oleh faktor lingkungan yaitu masuknya zat karsinogen atau zat penyebab kanker ke dalam tubuh (Miller dan greg, 2008). Senyawa DMBA merupakan karsinogen yang spesifik untuk kanker payudara pada beberapa model percobaan penelitian (Kubatka *et al.*, 2002).

Kanker dapat terjadi jika sel-sel yang terkena zat karsinogen mengalami karsinogenesis yang dibagi dalam tiga fase utama yaitu fase inisiasi, promosi dan progresi (Kartawiguna, 2001). Fase inisiasi terjadi perubahan genetik akibat rangsangan bahan atau agen inisiator serta perubahan terjadi secara irreversible. Fase promosi terjadi perubahan pra-kanker akibat bahan-bahan promoter, perubahan dapat terjadi bila bahan promoter diberikan berulang-ulang dan dalam jangka waktu yang lama. Fase ini terjadi secara reversibel. Fase terakhir yaitu fase progresi, terjadi pertumbuhan kanker yang sudah meluas (invansif) dan menyebar ke tempat yang jauh (metastatis) (Andrijono dkk., 2000).

Kasus kanker kelenjar mammae seringkali diawali dengan pertumbuhan pada bagian kelenjar mammae atau *lobules* (Muamar, 2008) atau bisa pada bagian dalam saluran mammae, jaringan lemak maupun jaringan ikat kelenjar mammae (Anonim, 2007). Adanya senyawa isoflavon dalam kedelai merupakan faktor kunci sebagai potensi dalam memerangi penyakit tertentu. Studi epidemiologi dan laboratorium telah menunjukkan bahwa konsumsi kedelai dapat mengurangi resiko perkembangan dari beberapa jenis kanker seperti kanker kelenjar mammae, kanker prostat dan kanker kolon (Koswara, 2006). Adanya fakta-fakta tersebut diharapkan ekstrak kedelai yang mengandung senyawa isoflavon dapat memberi

pengaruh terhadap kanker kelenjar mammae tikus putih galur *Sprague Dawley* yang diinduksi DMBA.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak kedelai (*Glycine max*) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi 7,12-dimethylbenz(α)antrasena (DMBA).

1.4.2 Tujuan Khusus

Untuk menguji pengaruh ekstrak kedelai (*Glycine max*) terhadap gambaran histopatologi kelenjar mammae tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi 7,12-dimethylbenz(α)antrasena (DMBA).

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Data yang diperoleh dapat memberikan informasi terhadap pengaruh yang ditimbulkan oleh pemberian ekstrak kedelai terhadap gambaran histopatologi kelenjar mammae tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi 7,12-dimethylbenz(α)antrasena (DMBA).

1.5.2 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan berguna dalam pengembangan Ilmu Farmakologi tanaman obat yaitu kedelai (*Glycine max*) dalam reaksi anti kanker terhadap

gambaran histopatologi kelenjar mammae tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi 7,12-dimethylbenz(α)antrasena (DMBA).

1.6 Hipotesis

Pemberian ekstrak kedelai (*Glycine max*) berpengaruh terhadap gambaran histopatologi kelenjar mammae tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi 7,12-dimethylbenz(α)antrasena (DMBA).