

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada studi kasus yang telah banyak dilakukan, diketahui bahwa kanker mammae yang terjadi pada manusia juga dapat terjadi pada hewan. Kasus kejadian kanker mammae pada hewan juga berbeda-beda di tiap negara. Kasus kanker telah banyak menyerang pada hewan peliharaan seperti kucing, anjing, dan kuda. Namun kebanyakan kasus ini lebih sering terjadi pada anjing betina. Angka kejadian kanker mammae pada anjing betina dapat mencapai 47% dibandingkan dengan kasus tumor yang lain (Abbas *et al.*, 2013).

Sel-sel kanker dapat terjadi dikarenakan banyak faktor. Salah satu diantaranya adalah mutasi genetik. Mutasi gen penyebab kanker disebabkan oleh paparan radiasi UV dan bahan kimia lainnya, atau bisa juga disebabkan adanya paparan 7,12 dimethyl benz (a) antracene (DMBA). DMBA ini diketahui bersifat mutagenik, teratogenik, karsinogenik, sitotoksik, dan immunosuperatif. DMBA memiliki potensi untuk memicu timbulnya kanker (Meiyanto *dkk*, 2007). Induksi DMBA secara injeksi dapat menjadi karsinogen poten pada hewan coba. DMBA mampu menginduksi produksi ROS yang menyebabkan peroksidasi lemak, kerusakan DNA, serta hilangnya sel yang memiliki sistem antioksidan.

Perkembangan dan pertumbuhan kanker diawali dengan adanya reaksi inflamasi yang dipicu oleh karsinogen. Karsinogen terdiri dari 2 jenis yakni karsinogen endogen dan eksogen. Karsinogen endogen merupakan pemicu kanker yang berasal dari dalam tubuh seperti hormon dan genetik. Karsinogen eksogen merupakan pemicu kanker yang berasal dari faktor lingkungan seperti bahan kimia (Todorova, 2006). Proses ini dikendalikan oleh beberapa sel inflamasi,

menghasilkan sitokin yang akan merangsang pertumbuhan dan ketahanan sel. Identifikasi sitokin serta mekanismenya merupakan hal yang penting karena penghambatan sitokin pendukung tumor mampu digunakan sebagai tindakan terapi maupun pencegahan (Grivennikov *et al.*, 2011)

Sitokin IL- 1 merupakan mediator penting dari respon inflamasi dan terlibat dalam berbagai kegiatan selular termasuk proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis. Prostaglandin salah satu mediator yang berperan terhadap proses inflamasi dan perkembangan kanker, disintesis dari asam arakidonat dengan katalisasi enzim Cyclooxygenase (COX). COX-2 merupakan enzim dalam bentuk inducibel, dan tidak terdeteksi pada semua jaringan normal, akan tetapi COX-2 terinduksi oleh berbagai macam inflamasi dan stimulus mitogenik (Baratawidjaja, 2010). Stimulus - stimulus yang menginduksi COX-2 ini salah satunya adalah IL-1, IL-2, serta TNF. COX-2 yang teroverekspresi maka dapat berperan dalam promosi dan progresi dari tumor mammae. Sedangkan peran dari IL-1 ialah berfungsi sebagai stimulator untuk meningkatkan proliferasi dan aktivitas makrofag.

Kanker mammae dapat diketahui memiliki hubungan erat terhadap ovarium. Resiko timbulnya kanker ovarium merupakan akibat adanya kanker mammae yang dikaitkan dengan adanya mutasi dari BRCA1 dan BRCA2 (Kelly *et al.*, 2005). Pasien yang menderita kanker mammae berarti telah mengalami mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 yang mana memiliki kemungkinan tinggi untuk mengalami kanker ovarium (Wooster and Weber, 2005).

Usaha-usaha pencegahan dan pengobatan kanker pada hewan sebaiknya menggunakan terapi herbal yaitu kurkumin (*Curcuma longa L*) yang

dikombinasikan dengan vitamin E. Kurkumin merupakan senyawa polifenol yang terdapat dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa L*) dengan aktivitas biologi sebagai antioksidan, antiinflamasi, kemopreventif, dan kemoterapi. Vitamin E juga berperan sebagai antioksidan yang berfungsi menangkap radikal bebas. Sehingga dengan adanya sifat antioksidan dari vitamin E, sel dan komponen tubuh yang lain dapat terlindungi dari serangan radikal bebas dan dapat mencegah terjadinya kerusakan DNA yang menyebabkan mutasi (Parker *et al.*, 2001).

Pada umumnya hewan model yang digunakan untuk studi mengenai kanker adalah tikus *Rattus norvegicus* strain *Sprague – dawley*, tikus digunakan secara luas untuk eksperimen onkologi dan terapinya. Penggunaan tikus jenis ini sebagai hewan coba penelitian tumor karena kompatibilitasnya yang luas terhadap berbagai macam model tumor. Hampir 88% tikus betina kompatibel terhadap tumor jenis *adenocarcinoma mammae* (Corbett *et al.*, 2002).

Pada penelitian ini dibuat hewan model kanker mammae menggunakan tikus *Rattus norvegicus* strain *Sprague - dawley* yang diinduksi karsinogen DMBA. Karsinogen kimiawi ini mampu menginduksi terjadinya kanker pada glandula mammae dengan histopatogenesis yang mirip dengan histopatogenesis yang terjadi pada manusia (Meiyanto *et al.*, 2007). Kemudian, tikus yang sudah diinduksi DMBA akan diterapi dengan kombinasi dari kurkumin dan vitamin E.

Penelitian ini guna mempelajari mengenai pengaruh terapi kombinasi kurkumin dan vitamin E pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi DMBA sebagai hewan model kanker mammae dengan melihat ekspresi sitokin IL-1 dan COX-2 sebagai parameter kanker mammae.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian terapi kombinasi kurkumin dan vitamin E terhadap ekspresi IL-1 pada jaringan ovarium pada hewan model kanker mammae yang diinduksi oleh DMBA (*7,12 dimethyl benz (α) anthracene*)?
2. Bagaimana pengaruh pemberian terapi kombinasi kurkumin dan vitamin E terhadap ekspresi COX-2 pada jaringan ovarium pada hewan model kanker mammae yang diinduksi oleh DMBA (*7,12 dimethyl benz (α) anthracene*) ?

1.3 Batasan Masalah

1. Hewan model yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Sprague-Dawley betina, berumur 10 minggu dengan berat badan 150-200 gram yang didapat dari UPHP (Unit Pengembangan Hewan Percobaan) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penggunaan hewan coba dalam penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan nomor 189-KEP-UB.
2. Pembuatan hewan coba kanker mammae dilakukan berdasarkan modifikasi dari Cordeiro dan Kaliwal (2011), yaitu induksi DMBA *Multiple Low Dose* (MLD) dengan dosis 10mg/kg BB yang diberikan melalui injeksi subkutan pada mammae tikus. Induksi DMBA diberikan setiap 2 hari sekali sebanyak 10x induksi. Induksi estrogen dengan dosis

20.000 IU/kg BB secara intramuskular (Naciff *et al.*, 2002) setiap 4 hari sekali sebanyak 5 kali induksi.

3. Pemberian terapi kombinasi kurkumin dengan vitamin E secara oral. Kombinasi kurkumin dan vitamin E yang diberikan adalah 48 mg/kg BB kurkumin dan 300 IU/ekor vitamin E, 72 mg/kg BB kurkumin dan 200 IU/ekor vitamin E, 108 mg/kg BB kurkumin dan 100 IU/ekor vitamin E yang diberikan sekali setiap hari selama 21 hari.
4. Variabel yang diamati pada penelitian ini adalah ekspresi IL-1 dan COX-2 pada ovarium tikus dengan menggunakan metode imunohistokimia.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian terapi kombinasi kurkumin dan vitamin E terhadap ekspresi IL-1 pada jaringan ovarium pada hewan model kanker mammae yang diinduksi DMBA (*7,12 dimethyl benz (α) anthracene*)
2. Mengetahui pengaruh pemberian terapi kombinasi kurkumin dan vitamin E terhadap ekspresi COX-2 pada jaringan ovarium pada hewan model kanker mammae yang diinduksi DMBA (*7,12 dimethyl benz (α) anthracene*).

1.5 Manfaat Penelitian

1. Sebagai bahan informasi penyiapan hewan model kanker mammae pada tikus (*Rattus norvegicus*) melalui induksi *7,12 dimethyl benz (α) anthracene* (DMBA).

2. Untuk menambah pengetahuan di dunia kedokteran hewan tentang pengaruh pemberian kombinasi kurkumin dan vitamin E terhadap kanker mammae hasil induksi DMB

