

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. LATAR BELAKANG**

Setiap tahun terdapat 1,2 juta kasus baru kanker payudara dengan insidensi 23,1 per 100 000 wanita di seluruh dunia dan menyebabkan 12% sampai 16% kematian karena kanker.<sup>1</sup> Tahun 2008 di Amerika Serikat didapatkan 184.450 kasus dan 40930 diantaranya meninggal karena kanker payudara.<sup>2</sup>

Peningkatan insidensi juga didapatkan di negara-negara sedang berkembang antara lain di Singapura, pada tahun 1968-1972 insidensi kanker payudara 20,2 per 100.000 wanita sedangkan pada tahun 1988-1992 meningkat menjadi 38,8 per 100.000 wanita.<sup>3</sup> Insidensi di Indonesia diperkirakan 10 per 100.000 penduduk wanita, pada wanita frekuensinya urutan kedua setelah kanker rahim.<sup>4,5</sup> Tahun 2001 di Semarang terdapat 769 kasus kanker payudara yang tercatat.<sup>6</sup>

Pengobatan kanker payudara yang berlaku selama ini mencapai *complete respons* dan *partial respons* berkisar antara 22% - 40%, sedangkan sebanyak 30%-40% akan berkembang menjadi resisten terhadap kemoterapi dan 50% terjadi metastasis.<sup>6,7</sup> Modalitas pengobatan yang digunakan adalah pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal dan terapi biologi. Jenis-jenis terapi tersebut membawa efek toksisitas sistemik terhadap tubuh selain memerlukan biaya yang mahal.<sup>8</sup> Hal tersebut menumbuhkan keinginan untuk mencari *adjuvant* pengobatan kanker dengan tanaman obat atau terapi herbal yang secara tradisional telah banyak digunakan.

*Nigella sativa* merupakan salah satu tanaman obat yang banyak digunakan untuk pengobatan berbagai macam penyakit secara tradisional namun belum memiliki acuan informasi yang lengkap baik dari segi farmakologi maupun fitokimia.<sup>9, 10</sup>Pemanfaatan *Nigella Sativa* sebagai tanaman obat sitostatika masih memerlukan suatu pembuktian khususnya untuk kanker payudara.

Suatu penelitian awal terhadap *Nigella sativa* menunjukkan adanya kandungan zat aktif berupa *timoquinon*, *ditimoquinon*, *timohidroquinon* dan *timol* dengan kandungan *timoquinon* tertinggi yaitu 57,87% dari seluruh minyak adjuvant, setelah perendaman dalam air selama 12 hari.<sup>11</sup>Telah dilakukan pengujian aktifitas antikanker ekstrak tanaman *Nigella sativa*. *Timoquinon* yang merupakan komponen minyak *adjuvant* terbesar akan menghambat pertumbuhan dan menginduksi proses apoptosis serta mendorong pada fase istirahat pada target sel-sel kanker.<sup>12</sup>

Asam lemak merupakan komposisi minyak *Nigella sativa*. Asam lemak dapat meningkatkan sistem imun dengan cara meningkatkan proliferasi limfosit dan meningkatkan proses apoptosis sel kanker.<sup>13</sup> Belum ditemukan studi *in vivo* yang membuktikan efek ekstrak *Nigella sativa* terhadap kanker payudara, khususnya pengaruhnya terhadap peningkatan jumlah limfosit dan makrofag, di mana limfosit dan makrofag merupakan sel yang berperan dalam *immunosurveillance* terhadap kanker, karena itu disini peneliti berusaha membuktikan efek pemberian ekstrak terhadap peningkatan jumlah limfosit dan makrofag. Penelitian tentang kanker payudara oleh Farah *et al.*, 2003,

mengemukakan bahwa ekstrak *Nigella sativa* menonaktifkan sel kanker payudara *in vitro*.<sup>14</sup>

Penelitian ini akan dilihat pengaruh ekstrak *Nigella sativa* dalam dosis bertingkat terhadap peningkatan jumlah limfosit dan makrofag kanker payudara mencit C3H. Dosis bertingkat yang diberikan adalah 0,175 mL/hari, 0,36 mL/hari, 0,7 mL/hari, dosis diberikan setelah disetarakan dengan dosis yang diberikan pada manusia<sup>15</sup>. Pemberian dosis bertingkat dimaksudkan untuk mengetahui dosis yang berpotensi meningkatkan jumlah limfosit dan makrofag.

## **1.2. PERUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan maka dapat diambil suatu perumusan masalah, yaitu:

- 1.2.1. Apakah ada peningkatan jumlah limfosit sekitar kanker pada mencit yang diinokulasi kanker payudara dan diberi ekstrak *Nigella Sativa* dengan dosis bertingkat dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak *Nigella Sativa*?
- 1.2.2. Apakah ada peningkatan jumlah makrofag sekitar kanker pada mencit yang diinokulasi kanker payudara dan diberi ekstrak *Nigella Sativa* dengan dosis bertingkat dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak *Nigella Sativa*?

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1. Tujuan Umum:**

Membuktikan efek *Nigella Sativa* terhadap peningkatan jumlah limfosit dan makrofag pada jaringan kanker payudara mencit.

### 1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Membuktikan adanya peningkatan jumlah limfosit kanker payudara yang diinokulasikan pada mencit dengan pemberian dosis bertingkat *Nigella Sativa* dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak *Nigella Sativa*.
2. Membuktikan adanya peningkatan jumlah makrofag kanker payudara yang diinokulasikan pada mencit dengan pemberian dosis bertingkat *Nigella Sativa* dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak *Nigella Sativa*.

### 1.4. MANFAAT PENELITIAN

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat mengetahui peningkatan jumlah limfosit dan makrofag sel kanker sebagai salah satu adjuvant kemoterapi terhadap kanker, maka penggunaannya pada penderita kanker dapat dipertimbangkan dan membuka kemungkinan pengobatan kanker payudara dengan ekstrak *Nigella sativa* ini.

### 1.5. ORISINALITAS

Penulis	Judul / penerbit	Hasil
Farah IO, Begum RA.	<i>Effect of Nigella sativa (N. sativa L.) and oxidative stress on the survival pattern of MCF-7 breast cancer cells.</i> Biomed Sci Instrum. 2003;39:359-64. <sup>14</sup>	<i>Nigella sativa</i> , sendiri atau kombinasi dengan stress oksidatif secara <i>in vitro</i> efektif menginaktivasi sel kanker payudara MCF-7.
S. Ivankovic, R. Stojkovic, M. Jukic, M. Milos, M. Milos M. Jurin	<i>The antitumor activity of thymoquinone and thymohydroquinone in vitro and in vivo,</i> Exp Oncol 2006. 28. (3) : 220–224 <sup>16</sup>	Timoquinon dan timohidroquinon, <i>in vivo</i> menunjukkan efek sitostoksik yang berhubungan dengan peningkatan dosis dan efek penghambatannya lebih pada sel tumor (karsinoma sel skuamosa dan fibrosarkoma) daripada L929 fibroblasts. <i>In vivo</i> penghambatan tumor = 52% dan bermakna secara statistic.
Salim EI, Fukushima S.	<i>Chemopreventive Potential of Volatile Oil From Black Cumin (Nigella sativa L.) Seeds Against Rat Colon Carcinogenesis.</i> Nutr Cancer. 2003;45(2):195-202. <sup>17</sup>	Minyak volatile dari <i>Nigella Sativa</i> mampu menghambat karsinogenesis kolon tikus pada stadium post inisiasi, tanpa timbul efek samping. Mekanismenya melalui supresi proliferasi sel pada mukosa.

Badary OA, Gamal El-Din AM	<i>Inhibitory effects of thymoquinone against 20-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma tumorigenesis.</i> Cancer Detect Prev 2001;25(4):362-8. <sup>18</sup>	Mekanisme aksi timoquinon kemungkinan melalui aktivitas antioksidan dan bersinggungan dengan sintesis DNA dengan meningkatkan proses detoksifikasi.
Worthen DR, Ghosheh OA, Crooks PA.	<i>The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, Nigella sativa L.</i> Anticancer Res 1998 May-Jun;18(3A):1527-32. <sup>19</sup>	Timoquinon dan ditimoquinon diduga berefek sitotoksik untuk beberapa jenis tumor sel pada manusia.
Khan N, Sharma S, Sultana S.	<i>Nigella sativa (black cumin) ameliorates potassium bromate-induced early events of carcinogenesis: diminution of oxidative stress.</i> Hum Exp Toxicol. 2003 Apr;22(4):193-203. <sup>20</sup>	Nigella Sativa diduga merupakan kemopreventif yang poten dan kemungkinan menekan stress oksidatif pada ginjal yang dimediasi KBrO3 dan respon promosi pada tikus.
Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M.	<i>Acute and chronic toxicity of Nigella sativa fixed oil.</i> Phytomedicine. 2002 Jan;9(1):69-74. <sup>21</sup>	Nilai LD50, dari administrasi ekstrak Nigella Sativa peroral dan intraperitoneal mencit, adalah 28.8 ml/kg. Berat badan (BB) (26.2-31.6) and 2.06 ml/kg BB. i.p. (1.86-2.26). Toksisitas kronik diuji dengan per oral dosis 2 ml/kg. BB selama 12 minggu.
Wafaa A. Ahmed, Sohair A. Hassan, Fayek M.Galeb, Maha A. El –Taweel and Farid A. Abu-Bedair	<i>The In vitro Promising Therapeutic Activity of Thymoquinone on Hepatocellular Carcinoma (HepG2) Cell Line.</i> Global Veterinaria 2 (5): 233-241, 2008 ISSN 1992-6197 © IDOSI Publications, 2008 <sup>22</sup>	Kemampuan timoquinon menginduksi apoptosis diperlihatkan dengan pengukuran Flowcytometry dan colorimetric caspase 3 dan 9. Efek apoptosis pada puncaknya setelah 12 jam post terapi. Analisis menunjukkan sel berada pada fase G1/S yang menjadi karakter apoptosis.
Ahmed M. Shoieb, Mona Elgayar, Paul S. Dudrik, John L. Bell, Patricia K. Tithof	<i>In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone.</i> International Journal of Oncology.2003. 22: 107-113. <sup>23</sup>	Timoquinon berefek sitotoksik in vitro terhadap osteosarcoma anjing (COS31), dan yang resisten cisplatin (COS31/rCDDP), adenocarcinoma payudara manusia (MCF7), adenocarcinoma ovarium manusia (BG-1) dan sel galur Madin-Darby anjing (MDCK)
Amin FM, Reem H and Ronald IC.	<i>Nigella Sativa modulates splenocyte proliferation, Th1/Th2 cytokine profile, macrophage function and NK anti tumor activity.</i> Journal of Ethnopharmacology. Sept 2010: 13 (2) : 268-275 <sup>24</sup>	Nigella sativa merangsang aktivitas NK sitotoksik, proliferasi splenosit, sitokin Th2 melawan tumor YAC-1.
El-Obeid A, Al- Harbi S, Al- Jomah N and Hassib A.	<i>Herbal melanin modulates TNF-alpha, IL-6 and VEGF production.</i> Journal Of Phytotherapy and Phytopharmacology. May 2006 : 13 (5); 324-33 <sup>25</sup> .	Melanin Nigella sativa merangsang ekspresi TNF-alpha, IL-6, VEGF oleh monosit, sel mononuklear. Mekanismenya belum sepenuhnya dimengerti.

---

Navdeep , Galina C, Qiaoke G, Charles JY and Hwya A Arafat.	<i>Anti-inflammatory effects of Nigella sativa seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells.</i> Departement Of Surgery, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA. August 2009; 11(5): 373-81 <sup>26</sup> .	Aktifitas anti inflamasi dari thymoquinone terhadap adenocarcinoma ductus pancreas belum diketahui, terjadi inhibisi NF-kB,
--	--	---

---

Penelitian ini berbeda dengan penelitian terdahulu karena penelitian ini akan melihat efek *Nigella sativa* terhadap jumlah limfosit dan makrofag pada jaringan kanker payudara menciit.