

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. LATAR BELAKANG**

Kanker payudara adalah keganasan yang paling sering terjadi pada perempuan yang disebabkan karena adanya pertumbuhan sel-sel ganas dari duktus atau lobulus payudara.<sup>1,2</sup> Diagnosis kanker payudara ditegakkan dari *triple diagnostic procedures* yaitu berdasarkan pemeriksaan klinis, radiologi dan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi merupakan standar emas dalam menegakkan diagnosis kanker payudara.<sup>3</sup>

Insidensi kanker payudara di negara Barat/maju merupakan keganasan tertinggi nomor 1 sedangkan di Indonesia merupakan nomor 2 setelah kanker leher rahim dan diperkirakan dalam waktu singkat akan merupakan kanker dengan insidensi tertinggi. Kanker payudara di Amerika sekitar 215.990 wanita dan di seluruh dunia diperkirakan lebih dari 1,2 juta jiwa. Tahun 2000, kanker payudara diperkirakan menjadi penyebab 189.000 kematian di negara maju, dan 184.000 kematian di negara berkembang (16% dan 12% dari seluruh kematian pada wanita yang disebabkan oleh kanker), dengan insidensi relatif tinggi yaitu sebesar 23,1 per 100.000 wanita.<sup>1,2</sup> Insidensi kanker payudara di Asia Tenggara pada tahun 2000 didapatkan 55.907 kasus dan 24.967 kasus meninggal. Insidensi kanker payudara cenderung meningkat diberbagai negara 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>4</sup>

Kanker payudara ditemukan sebanyak 3.884 kasus (36,83%) dari keseluruhan kasus tumor ganas di Jawa Tengah pada tahun 2005 dan merupakan urutan kedua setelah tumor ganas leher rahim. Insidensi di Semarang pada tahun yang sama sebanyak 769 kasus atau 19,26% dari keseluruhan kasus tumor ganas payudara di Jawa Tengah. Kelompok umur yang terkena kanker payudara tertinggi pada umur 45-54 tahun.<sup>5</sup>

Pengobatan kanker payudara bertujuan untuk mendapatkan kesembuhan yang tinggi dengan kualitas hidup yang baik. Terapinya dapat bersifat kuratif atau paliatif disesuaikan dengan stadiumnya. Sebagian besar yaitu lebih dari 50% pasien kanker payudara datang sudah dalam kondisi stadium lanjut sehingga terapinya bersifat paliatif. Pengobatan kanker payudara membutuhkan penanganan yang terpadu, yang terdiri atas penanganan lokal yaitu pembedahan dan radioterapi, dan penanganan sistemik yaitu kemoterapi, terapi hormonal, *targeted therapy*.<sup>6</sup>

Strategi pemberian kemoterapi pada kanker payudara dilakukan dengan regimen kombinasi dengan tujuan untuk mendapat efek yang maksimal dan mengurangi resistensi sel kanker pada jenis pengobatan tunggal. Prosentase *complete respons* dan *partial respons* pengobatan kanker payudara berkisar antara 22% - 40%, sedangkan sebanyak 30%-40% akan berkembang menjadi resisten terhadap kemoterapi dan 50% terjadi metastasis.<sup>6</sup> Pada terapi tersebut terutama kemoterapi membawa efek toksisitas sistemik terhadap tubuh selain memerlukan biaya yang mahal.<sup>7</sup> Hal tersebut

menumbuhkan keinginan untuk mencari alternatif pengobatan kanker dengan tanaman obat atau terapi herbal yang secara tradisional telah banyak digunakan.<sup>8</sup>

*Nigella sativa* merupakan salah satu tanaman obat yang telah lama digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit kanker secara tradisional namun belum memiliki acuan informasi yang lengkap baik dari segi farmakologi maupun fitokimia.<sup>9,10</sup> Pemanfaatan *Nigella sativa* ini antara lain adalah sebagai tanaman obat sitostatika yang 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 volatil.<sup>11</sup> Telah dilakukan pengujian aktifitas antikanker ekstrak tanaman *Nigella sativa*. *Timoquinon* yang merupakan komponen minyak *volatile* terbesar (57,87%) akan menghambat pertumbuhan dan menginduksi proses apoptosis serta mendorong siklus sel kanker masuk kedalam fase istirahat.<sup>12</sup> Penelitian kanker payudara oleh Farah dkk, mengemukakan ekstrak *Nigella sativa* menonaktifkan sel kanker payudara *in vitro*.<sup>7</sup>

Indeks mitosis dan diameter massa tumor merupakan faktor-faktor penting yang mempengaruhi prognosis dan *outcome* terapi kanker payudara khususnya *diseasefree survival* (DFS) dan *overall survival* (OS). Misalnya pada *Nottingham Prognostic Index* (NPI) dimana menggunakan tiga parameter yaitu diameter massa tumor, derajat histologi yang termasuk di dalamnya indeks mitosis dan keterlibatan kelenjar getah bening. Semakin besar indeks mitosis dan diameter kanker payudara maka prognosis dan *outcome*-nya semakin buruk.<sup>13</sup>

Studi *in vivo* pengaruh pemberian ekstrak *Nigella sativa* terhadap kanker payudara khususnya pengaruhnya pada indeks mitosis sel dan perubahan diameter massa tumor belum pernah dilakukan. Peneliti berusaha membuktikan efek pemberian ekstrak *Nigella sativa* terhadap indeks mitosis dan perubahan diameter massa tumor. Penelitian ini akan melihat pengaruh ekstrak *Nigella sativa* dalam dosis bertingkat terhadap indeks mitosis dan perubahan diameter massa tumor kanker payudara mencit C3H. Dosis bertingkat yang diberikan adalah 0,175 mL/hari, 0,36 mL/hari, 0,7 mL/hari. Dosis yang diberikan berdasarkan penyesuaian dosis yang telah digunakan pada manusia dan dikalikan konstanta uji terapi pada hewan mencit. Pemberian dosis bertingkat dimaksudkan untuk mengetahui dosis yang berpotensi menurunkan indeks mitosis dan menghambat pertumbuhan massa tumor jaringan kanker payudara mencit.

## 1.2.PERUMUSAN MASALAH

### 1.2.1 Masalah Umum :

Apakah *Nigella sativa* dosis bertingkat dapat menurunkan indeks mitosis dan mengecilkan diameter massa tumor adenokarsinoma payudara mencit C3H?

### 1.2.1 Masalah Khusus :

1. Apakah ada penurunan indeks mitosis jaringan tumor adenokarsinoma payudara mencit C3H yang diberi ekstrak *Nigella sativa* dengan dosis 0,175 mL/hari, 0,36 mL/hari, dan 0,7 mL/hari dibanding dengan yang tidak diberi ekstrak?
2. Apakah terdapat pengecilan diameter massa tumor adenokarsinoma payudara mencit C3H yang diberi ekstrak *Nigella sativa* dengan dosis 0,175 mL/hari, 0,36 mL/hari, dan 0,7 mL/hari dibanding dengan yang tidak diberi ekstrak?
3. Berapa dosis efektif ekstrak *Nigella sativa* yang dapat menurunkan indeks mitosis dan mengecilkan diameter massa tumor adenokarsinoma payudara mencit C3H?
4. Apakah terdapat korelasi antar indeks mitosis dengan perubahan diameter massa tumor adenokarsinoma payudara pada mencit C3H yang diberi ekstrak *Nigella sativa* dengan dosis 0,175 mL/hari, 0,36 mL/hari, dan 0,7 mL/hari dibanding dengan yang tidak diberi ekstrak?

### 1.3.TUJUAN PENELITIAN

#### 1.3.1. Tujuan Umum:

Membuktikan *Nigella sativa* dapat menurunkan indeks mitosis dan mengecilkan diameter massa tumor adenokarsinoma payudara mencit C3H.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Membuktikan adanya perbedaan indeks mitosis jaringan massa tumor adenokarsinoma payudara mencit C3H yang diberi ekstrak *Nigella sativa* dengan dosis 0,175 mL/hari, 0,36 mL/hari, dan 0,7 mL/hari dibanding dengan yang tidak diberi ekstrak.
2. Membuktikan adanya perbedaan perubahan diameter massa tumor adenokarsinoma payudara mencit C3H yang diberi ekstrak *Nigella sativa* dengan dosis 0,175 mL/hari, 0,36 mL/hari, dan 0,7 mL/hari dibanding dengan yang tidak diberi ekstrak.
3. Mengetahui dosis efektif ekstrak *Nigella sativa* yang dapat menurunkan indeks mitosis dan mengecilkan diameter massa tumor adenokarsinoma mencit C3H.
4. Menganalisis korelasi antara indeks mitosis dengan perubahan diameter ukuran massa tumor adenokarsinoma payudara pada mencit C3H yang diberi ekstrak *Nigella sativa* dengan dosis 0,175 mL/hari, 0,36 mL/hari, dan 0,7 mL/hari dibanding dengan yang tidak diberi ekstrak.

#### 1.4. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini bermaksud memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang pengobatan herbal terutama di bidang onkologi. Hasil penelitian ini diharapkan juga dapat memberikan landasan untuk penelitian lebih lanjut pada manusia.

#### 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>11</sup>	Nigella sativa, sendiri atau kombinasi dengan stress oksidatif secara <i>in vitro</i> efektif menginaktivasi sel kanker payudara MCF-7.
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>12</sup>	Minyak volatile dari Nigella Sativa mampu menghambat karsinogenesis kolon tikus pada stadium post inisiasi, tanpa timbul efek samping. Mekanismenya melalui supresi proliferasi sel pada mukosa.
Ahmed M. Shoieb, et al	<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>13</sup>	Timoquinon berefek sitotoksik <i>in vitro</i> 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)
Ivankovic S, et al	<i>The antitumor activity of thymoquinone and thymohydroquinone in vitro and in vivo,</i> Exp Oncol 2006. 28, 3, 220–224. <sup>14</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.
Badary OA, Gamal El-Din AM	<i>Inhibitory effects of thymoquinone against 20-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma</i>	Mekanisme aksi timoquinon kemungkinan melalui aktivitas antioksidan dan bersinggungan dengan sintesis DNA dengan

	<i>tumorigenesis</i> . Cancer Detect Prev2001;25(4):362-368. <sup>15</sup>	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):1527-1532. <sup>16</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;22(4):193-203. <sup>17</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>18</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, et al	<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>19</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.

Penelitian ini berbeda dari sebelumnya karena pada penelitian ini akan melihat pengaruh pemberian ekstrak *Nigella sativa* dalam dosis bertingkat terhadap indeks mitosis dan perubahan diameter massa tumor adenokarsinoma payudara mencit C3H.