

Research Article

***Effect of Garlic Extract (*Allium sativum*) Histopathology Description of The Breast in Female White Rats Sprague-Dawley Strain Induced 7,12 Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)***

***Intan Putri Dewanti<sup>1</sup>, Efrisca Meliyuita Br. Damanik<sup>2</sup>, Anita Lidesna Shinta Amat<sup>3</sup>, I Nyoman Sasputra<sup>2</sup>***

*<sup>1</sup>Medical Education Program, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Universitas Nusa Cendana*

*<sup>2</sup>Department of Pathology Anatomy, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Universitas Nusa Cendana*

*<sup>3</sup>Department of Biomedical, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Universitas Nusa Cendana*

*\* Intan Putri Dewanti*

**Abstract**

**Background:** Cancer is one of leading cause of death number 2 in the world, or one of the six deaths in the 2018. The incidence of breast cancer as much as 11,6% and the number of death are 6,6% in 2018. Medical plant be expected has potential as an anticancer with minimal side effects when used at the correct dosage, timing and when used it properly.

**Purpose:** To determine the effect of garlic extract on the histopathological picture of female Sprague-Dawley rats induced DMBA.

**Method:** This study used an experimental method with a post test only control group design approach using 6 treatment groups. The number of samples was 30 rats with each group containing 5 rats. All data were analyzed using the Shapiro- Wilk normality test followed by the Kruskal Wallis non-parametric test.

**Result:** The results showed that there was no effect on the administration of garlic extract on the histopathological picture of female Sprague-Dawley rats induced DMBA. Group 1 there was no change in the ductal epithel. Group 2 there were changes in the ductal epithelium to hyperplasia with atypia. Group 3, group 4, group 5, group 6 there were changes in the epithelial ducts up to severe hyperplasia. The results of the Kruskal-Wallis statistical test showed that there were no significant differences between groups ( $p > 0.05$ ). The results of the Mann-Whitney post hoc test in groups 1 and 2 showed a significant difference ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** DMBA induced can cause changes in the histopathological picture of female Sprague-Dawley rats breast. There was no effect of garlic extract on the histopathological picture of the female Sprague-Dawley rats breasts induced by DMBA.

**Keywords:** Breast cancer, *Allium sativum*, DMBA, Epithel ductus, Sprague- Dawley.

**How to Cite:**

Dewanti Intan Putri, Damanik Efrisca Meliyuita Br., Amat Anita Lidesna S., Sasputra I Nyoman. *Effect of Garlic Extract (*Allium sativum*) Histopathology Description of The Breast in Female White Rats Sprague-Dawley Strain Induced 7,12 Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)*. Cendana medical Journal. 2023; 11(1): 193-199. DOI: <https://doi.org/10.35508/cmj.v11i1.10727>

© 2023 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. 

Research Article

**Pendahuluan**

Di dalam The Global Burden of Disease (GBD) Study 2010, studi yang dilakukan Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), nyeri punggung bawah menempati urutan pertama sebagai penyebab tahun kehidupan dengan disabilitas atau Years Lived with Disability (YLDs).<sup>(2)</sup>

Kanker adalah penyebab utama kedua kematian secara global, terhitung sekitar 9,6 juta kematian, atau satu dari enam kematian pada tahun 2018.<sup>1</sup> Kanker payudara adalah kanker yang paling sering terjadi pada wanita, berdampak pada 2,1 juta wanita setiap tahun, dan menyebabkan kematian terbesar terkait kanker di antara wanita. Pada tahun 2018 di dunia, diperkirakan

627.000 wanita meninggal karena kanker payudara sekitar 15% dari seluruh kematian akibat kanker di kalangan wanita.<sup>1</sup> Berdasarkan *Cancer Country Profile* tahun 2020, insiden kanker payudara di Indonesia menempati urutan kanker nomor 1 dengan angka 16,7% dari 348.809 insiden kanker pada tahun 2018. Sedangkan angka kematiannya berada di urutan ke 2 setelah kanker paru – paru dengan angka 11% dari 207.210 kematian akibat kanker pada tahun 2018.<sup>3</sup>

Kanker payudara merupakan suatu penyakit neoplasma yang ganas dimana pada jaringan parenkim terdapat pertumbuhan jaringan payudara abnormal

yang bersifat infiltratif dan desktruktif serta dapat bermetastase yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya.

Kanker payudara dapat disebabkan oleh senyawa kimia yang bersifat karsinogenik. Karsinogen kimia dianggap sebagai inisiator yang dapat menyebabkan kanker, salah satunya adalah *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH)*. Salah satu contoh senyawa kimia yang masuk dalam kelompok PAH adalah DMBA. DMBA merupakan polutan lingkungan dan produk pirolisis dari minyak dan material biologi, yang biasa dihasilkan oleh asap rokok, asap kendaraan, dan pembakaran tidak sempurna dari bahan bakar batubara dan minyak bumi.<sup>8</sup>

Senyawa DMBA dikenal untuk menginduksi kanker payudara pada tikus Sprague-Dawley betina. Selain itu, DMBA digunakan sebagai model untuk mempelajari mekanisme molekuler kanker payudara pada tikus Sprague-Dawley betina. Dosis tunggal DMBA yang diberikan secara intragastrik dapat menginduksi adenokarsinoma pada payudara tikus.<sup>9</sup>

Tanaman obat diduga memiliki potensi sebagai antikanker dengan efek samping minimal jika digunakan dengan dosis dan waktu penggunaan yang tepat serta cara penggunaan yang tepat. Salah satunya adalah bawang putih (*Allium sativum*). Bawang putih dikenal sejak

## Research Article

dahulu sebagai bahan baku makanan dan digunakan untuk pengobatan herbal. Sejumlah penelitian eksperimental dan klinis menyebutkan bahwa bawang putih dapat memberi efek sebagai antioksidan dan antimikroba; pengurangan risiko penyakit kardiovaskular; pengurangan risiko kanker; dan peningkatan detoksifikasi senyawa asing dan hepatoproteksi.<sup>13</sup>

Bawang putih mengandung 0,1% - 0,36% minyak essential dengan komponen utamanya adalah diallyl disulfide, diallyl trisulfide, allyl propyl disulphide. Asupan minyak bawang putih secara teratur dapat menurunkan tekanan darah, mencegah penyakit jantung termasuk aterosklerosis dan kanker. Ekstrak bawang putih dapat mencegah modifikasi oksidatif DNA, lipid, protein dengan mengambil Reactive Oxygen Species (ROS) dan meningkatkan enzim antioksidan pada tingkat sel.

Ekstrak bawang putih terbukti memiliki aktivitas anti kanker atau anti tumor namun belum banyak diketahui. Maka penelitian ini sangat perlu dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak bawang putih terhadap gambaran histopatologi payudara tikus Sprague-Dawley betina yang diinduksi DMBA.

### Metode

Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana.

Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Prof. DR. W. Z. Johannes Kupang. Penelitian dilaksanakan selama 4 minggu (1 bulan).

Jenis penelitian yang dilakukan adalah eksperimental laboratorium dengan *post test only control group design* dengan 6 kelompok perlakuan. Penentuan jumlah sampel dalam penelitian ini menggunakan teknik *simple random sampling* dengan jumlah tikus setiap kelompok sebanyak 5 ekor tikus.

Penelitian ini dibagi kedalam 6 kelompok percobaan. Kelompok 1 (kontrol negatif) tanpa perlakuan, Kelompok 2 (kontrol positif) induksi DMBA 25 mg/kgBB, Kelompok 3 induksi DMBA 25 mg/kgBB dilanjutkan dengan induksi ekstrak bawang putih dengan dosis 3,5g/kgBB, Kelompok 4 induksi DMBA 25 mg/kgBB dilanjutkan dengan induksi ekstrak bawang putih dengan dosis 5,3g/kgBB, Kelompok 5 induksi DMBA 25 mg/kgBB dilanjutkan dengan induksi ekstrak bawang putih dengan dosis 7g/kgBB, Kelompok 6 induksi DMBA 25 mg/kgBB dilanjutkan dengan induksi ekstrak bawang putih dengan dosis 8,7g/kgBB. Perlakuan induksi DMBA diberikan selama 7 hari setelah aklimatisasi dan induksi ekstrak bawang putih diberikan selama 14 hari setelah induksi DMBA. Pada akhir penelitian, tikus di euthanasia menggunakan anestesi secara inhalasi

Research Article

dengan klorofom dosis 10 ml per 10 tikus. Anestesi dilakukan sampai tikus mati. Selanjutnya hewan uji akan dibedah untuk diambil kelenjar payudara bagian inguinal. Setiap sampel jaringan payudara dalam penelitian ini dibuatkan preparatnya dan diamati secara mikroskopis untuk menentukan skor perubahan ephitel duktus, berdasarkan Tin et al. (2007):

- 0 = Normal
- 1 = Mild hyperplasia (2-3 hiperplasia)
- 2 = Severe hyperplasia (>4 hiperplasia)
- 3 = Hyperplasia with atypia
- 4 = DCIS
- 5 = DCI

Hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan program analisis data. Uji normalitas data yang dilakukan adalah uji Shapiro- Wilk ( $p>0,05$ ). Apabila setelah dilakukan uji normalitas didapatkan data yang terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji parametrik yaitu T-test tidak berpasangan. Apabila setelah dilakukan uji normalitas didapatkan data yang tidak terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji non- parametrik yaitu Kruskal- Wallis dan untuk mengetahui perbandingan tiap kelompok dilakukan uji Mann- Whitney.

**Hasil**

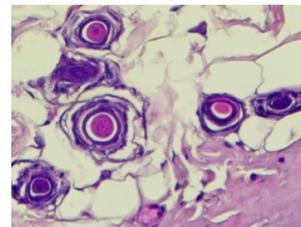
**Hasil Pengukuran Berat Badan dan Kondisi Tikus Selama Perlakuan**

Hasil pengukuran berat badan tikus selama masa adaptasi relatif tetap, tidak terdapat tikus yang mengalami penurunan atau kenaikan mencapai 10%. Namun terdapat satu tikus dari kelompok perlakuan 6 nomor 5 mengalami penurunan >10%

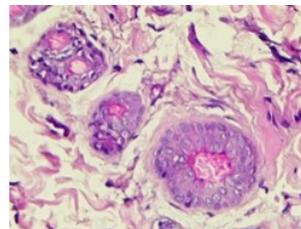
yang dimulai dari hari ke 15 dan kembali naik pada hari ke 20 perlakuan.

Pada penilaian kondisi umum, diketahui bahwa tikus dalam keadaan sehat yang dapat dilihat dari tikus bergerak aktif, rambut tidak kusam dan rontok, tidak terdapat adanya cacat anatomi. Namun, pada tikus kelompok 6 nomor 5 diketahui sakit mulai dari hari ke 15 penelitian yang diketahui kondisi umum tikus yang terlihat lemas, tidak mau makan, tidak BAB dan terdapat suara tambahan pada nafas berupa *rhonki*.

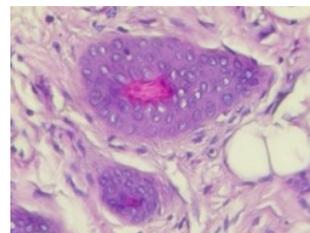
**Hasil Interpretasi Histopatologi Kelenjar Payudara Tikus *Sprague- Dawley***



Gambar 1 Epitel duktus normal.



Gambar 2 Epitel duktus dengan hiperplasia ringan.



Gambar 3 Epitel duktus dengan hiperplasia berat.

Research Article

Tabel 1. Interpretasi Hasil Penelitian

	TIKUS				
	1	2	3	4	5
<b>K 1</b>	0	0	0	-	-
<b>K 2</b>	3	1	2	2	1
<b>K 3</b>	2	0	0	0	2
<b>K 4</b>	2	2	0	2	2
<b>K 5</b>	2	3	0	0	0
<b>K 6</b>	2	0	2	3	-

Tabel 2. Hasil Analisis Normalitas Data

	Shapiro-Wilk		
	Sig.	Nilai p	Distribusi
<b>K 1</b>			Constant
<b>K 2</b>	,314	>0,05	Normal
<b>K 3</b>	,006	<0,05	Tidak Normal
<b>K 4</b>	,000	<0,05	Tidak Normal
<b>K 5</b>	,042	<0,05	Tidak Normal
<b>K 6</b>	,406	>0,05	Normal

Tabel 3. Hasil Analisis Uji *Kruskal- wallis*

	<i>Asymp, sig</i>	Nilai p
<b>Perubahan</b>		
<b>Kelenjar</b>	,207	>0,05
<b>Payudara</b>		

**Diskusi**

Pada analisis uji *Mann- Whitney U Test* kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan) dan kelompok kontrol positif (perlakuan DMBA) didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan. Sehingga dapat diartikan bahwa DMBA dapat memberikan perubahan gambaran histopatologi pada kelenjar payudara tikus. Pada kelompok kontrol negatif hanya didapatkan gambaran epitel duktus normal

sedangkan pada kelompok kontrol positif paling banyak didapatkan gambaran hiperplasia dengan atipia. Penyimpangan morfologik epitel payudara pada proses karsinogenesis secara berurutan dapat terlihat sebagai hiperplasia epitel, hiperplasia atipik, karsinoma in situ serta karsinoma invasif.<sup>8</sup>

Pada hasil analisis menggunakan uji *Kruskal-wallis* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  sehingga dapat diartikan tidak ada pengaruh pemberian ekstrak bawang putih terhadap gambaran histologis payudara tikus *Sprague-Dawley* betina yang di induksi DMBA. Pada kelompok 3, kelompok 4, kelompok 5 dan kelompok 6 masih didapatkan gambaran histopatologi *severe hyperplasia*, hiperplasia dengan atipia dan disertai dengan pleomorfisme dari nukleus, displasia sel, atrofi sel, dan terdapat kista pada kelompok 5 dan kelompok 6. Pada analisis uji *Mann-whitney U test* yang dilakukan pada kelompok kontrol negatif dengan kelompok 4 didapatkan nilai  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan) dengan kelompok 4.

Berdasarkan hasil analisis uji *Mann-whitney U test* yang dilakukan antara kelompok 2 dengan kelompok 3, 4, 5, 6 dosis yang memiliki nilai *Asymp, sig* mendekati nilai  $p (0,05)$  adalah kelompok 3 dengan dosis 3,5 g/kgBB. Sehingga dapat diartikan bahwa gambaran histologi pada

## Research Article

kelompok 3 sudah terdapat perbedaan yang hampir signifikan dibandingkan dengan gambaran histologi kelompok 2 yang hanya diinduksi DMBA. Hasil analisis uji *Mann-whitney U test* yang dilakukan antara kelompok 1 dengan kelompok 3, 4, 5, 6 dosis yang memiliki nilai *Asymp, sig* yang paling tinggi di atas nilai  $p (0,05)$  adalah kelompok 5 dengan dosis 7 g/kgBB yang artinya gambaran histologi kelompok 5 adalah kelompok yang paling mendekati dengan kelompok 1 (tanpa perlakuan). Hal ini sejalan dengan gambaran histologi yang didapatkan pada kelompok 3 dan 5 didapati gambaran histologi normal lebih banyak dibandingkan dengan kelompok 4 dan kelompok 6. Pada kelompok 5 masih didapati adanya gambaran hiperplasia dengan atipia, sedangkan pada kelompok 3 gambaran dengan skor tertinggi yang didapatkan adalah gambaran *severe* hiperplasia.

Senyawa *Allicin* diketahui dapat meningkatkan pengobatan kanker pankreas dan menahan proliferasi sel kanker.<sup>32</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *Zhang et al.* 2015, mengungkapkan bahwa *Allicin* dapat mencegah proliferasi sel kanker gastrointestinal MGC 803 dan menginduksi apoptosis.<sup>33</sup> Polisulfan yang diturunkan dari *Allicin* telah dilaporkan menargetkan mikrotubulus, yang menyebabkan gangguan siklus sel dan akhirnya apoptosis. Beberapa studi melaporkan aktivitas *Allicin* dalam

mencegah proliferasi sel dengan menargetkan tubulin yang membentuk spindle mitosis sehingga dapat menghambat pembelahan sel.<sup>34</sup>

### Simpulan

Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa induksi DMBA dapat menyebabkan perubahan pada gambaran histopatologi kelenjar payudara tikus Sprague-Dawley betina dan pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) tidak dapat memberikan perubahan terhadap gambaran histopatologi payudara tikus Sprague-Dawley betina yang diinduksi DMBA. Dosis 3,5 g/kgBB ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) berpengaruh terhadap gambaran histopatologi payudara tikus Sprague-Dawley betina yang diinduksi DMBA.

### Saran

1. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk memperpanjang masa induksi zat karsinogenik dan ekstrak bawang putih.
2. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk meningkatkan dosis pemberian induksi DMBA dan ekstrak bawang putih.
3. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan uji fitokimia pada ekstrak bawang putih.

### Daftar Pustaka

1. Cancer. [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1).

Research Article

2. Globocan Observatory W, IARC, World Health Organization (WHO). Breast Cancer. Source: Globocan 2018. *Int Agency Res Cancer*. 2019;876:2018-2019. <http://gco.iarc.fr/today%0Ahttps://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
3. Cancer country profiles 2020. <https://www.who.int/cancer/country-profiles/en/>.
4. Profil Kesehatan Indonesia. *Profil Kesehatan Indonesia 2018*. Vol 1227.; 2018. doi:10.1002/qj
5. Dinas Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar. 2013:87-90. doi:1 Desember 2013
6. Yohanes F.S Lado, Sebastianus K. Tahu SB. Studi Fenomenologi Pengalaman Hidup Pasien Kanker Dalam Meningkatkan Kualitas Hidupnya Di Ruang Mutis RSUD Prof Dr. W. Z. Johannes Kupang. 2019;3(1):61-68.
7. Satya Wangsa IGMSW, Niryana IW, Anda Tusta Adiputra PATA, Pande Arista Dewi NPA. Gambaran stadium dan jenis histopatologi kanker payudara di Subbagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2016. *Intisari Sains Medis*. 2018;9(1):80-84. doi:10.15562/ism.v9i1.165
8. Wuyung PE. Pratista Patologi Induksi DMBA dalam Karsinogenesis Kelenjar Payudara Pratista Patologi. 2016;5(1).
9. Kerdelhué B, Forest C, Coumoul X. Dimethyl-Benz(a)anthracene: A mammary carcinogen and a neuroendocrine disruptor. *Biochim Open*. 2016;3:49-55. doi:10.1016/j.biopen.2016.09.003
10. Karnam KC, Ellutla M, Bodduluru LN, et al. Preventive effect of berberine against DMBA-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:207-214. doi:10.1016/j.biopha.2017.05.069