

## PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU-PARU TIKUS *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI DENGAN 7,12 *Dimetilbenz(a)antrasen* (DMBA)

Aisyah Qurrota'ayun, Efrisca M. Br. Damanik, Prisca Deviani Pakan

### ABSTRAK

Di dunia kasus kanker paru-paru menempati urutan pertama dalam kejadian kematian akibat kanker. Di Indonesia sendiri insiden kanker paru-paru menempati urutan ke-enam dengan angka 8,6% dari 348.809 insiden kanker pada tahun 2018. Sedangkan angka kematiannya berada di urutan pertama dengan angka 11% dari 207.210 kematian akibat kanker pada tahun 2018. Pengobatan kanker dengan kemoterapi masih memiliki kelemahan karena selain sel kanker juga mempengaruhi sel-sel normal dan menghasilkan efek samping fisik dan psikis. Dengan beragamnya efek samping yang timbul akibat pengobatan secara medis tersebut, maka dibutuhkan penemuan pengobatan baru yang selektif membunuh sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal. Di masyarakat sendiri sudah banyak beredar isu tentang manfaat bawang putih sebagai antikanker tanpa landasan bukti ilmiah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap gambaran histopatologi paru-paru tikus *Sprague-Dawley* betina yang diinduksi 7,12 *Dimetilbenz(a)antrasen* (DMBA). Metode penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium dan pendekatan *post-test only control group design*. Sampel dalam penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih galur *Sprague dawley*. Sampel penelitian dibagi kedalam 6 kelompok dengan masing-masing kelompok berisi 5 tikus. Semua data pada penelitian ini diuji secara statistik menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan dilanjutkan menggunakan Uji *Kruskal-Wallis* (uji non-parametrik). Hasil penelitian ini terdapat pengaruh pemberian ekstrak bawang putih terhadap gambaran histopatologis paru-paru tikus *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA. Hasil uji dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai signifikansi 0,001 ( $p < 0,05$ ). Kesimpulan dari penelitian ini bahwa ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dapat mempengaruhi gambaran histologis paru tikus *Sprague dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimetilbenz(a)antrasen* (DMBA).

**Kata Kunci:** Kanker Paru-Paru, 7,12 *Dimetilbenz(a)antrasen* (DMBA), Bawang Putih (*Allium sativum*), *Sprague dawley*, Kerusakan Alveolar

Terhitung sekitar 9,6 juta kematian atau sekitar satu dari enam kematian pada tahun 2018 disebabkan oleh kanker. Kasus kanker terbanyak terjadi pada kanker paru-paru dan angka kejadian kematian akibat kanker juga terjadi pada kanker paru-paru. Kanker paru-paru, prostat, kolorektal, lambung dan hati adalah jenis kanker yang paling umum pada pria. Sedangkan kanker payudara, kanker kolorektal, paru-paru, serviks, dan tiroid adalah yang paling umum pada wanita.<sup>(1)</sup>

Berdasarkan *Cancer Country Profile 2020*, insiden kanker paru-paru di Indonesia menempati urutan ke-enam dengan angka 8,6% dari 348.809 insiden kanker pada tahun 2018. Sedangkan angka kematiannya berada di urutan pertama dengan angka 11% dari 207.210 kematian akibat kanker pada tahun 2018.<sup>(3)</sup> Bawang putih (*Allium sativum L.*) merupakan agen terapeutik dan obat herbal yang diketahui mempunyai aktivitas anti kanker.

Bawang putih mengandung enyawa organo sulfur yang mampu mengikat senyawa karsinogen. Senyawa organosulfur

dalam umbi bawang putih adalah ajoen, allisin, allilpropil, diallil, trisulphida, allilsistein, vinildithiins, allilmercapto sistein. Allisin mampu menghambat pembentukan nitrosamina suatu karsinogen kuat yang terbentuk di dalam saluran pencernaan. Ajoen mampu menginduksi peroksida sel dan mengaktifkan nuklear faktor kB yang akan menyebabkan sel kanker leukemia mengalami apoptosis.<sup>(4)</sup>

Pengobatan kanker dengan kemoterapi masih memiliki kelemahan karena selain sel kanker juga mempengaruhi sel-sel normal dan menghasilkan efek samping fisik dan psikis. Antara lain seperti kelelahan, mual, muntah, rambut rontok, kecemasan, rasa malu, ketidakberdayaan, depresi, bahkan pada kasus yang parah dapat menyebabkan kematian.<sup>(6)</sup> Dengan beragamnya efek samping yang timbul akibat pengobatan secara medis tersebut, maka dibutuhkan penemuan pengobatan baru yang selektif membunuh sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal. Di masyarakat sendiri sudah banyak beredar isu tentang manfaat bawang putih sebagai antikanker tanpa landasan bukti ilmiah.

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana. Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Prof. DR. W. Z. Johannes Kupang. Periode dalam penelitian dilaksanakan selama kurang lebih 4 minggu (1 bulan).

Jenis penelitian yang dilakukan ialah bersifat eksperimental laboratorium dengan post-test only control group design.

Penentuan jumlah sampel dalam penelitian ini menggunakan teknik simple random sampling. Jumlah tikus yang digunakan sebanyak 30 tikus yang dibagi menjadi 6 kelompok dengan masing-masing kelompok berisi 5 tikus.

Penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok 1 tikus tidak diberi perlakuan apapun. Kelompok 2 tikus diberi perlakuan DMBA 25 mg/kgBB saja. Kelompok 3 Tikus diberi perlakuan DMBA 25 mg/kgBB dan ekstrak bawang putih dosis 3,5 gram/kgB. Kelompok 4 tikus diberi perlakuan DMBA 25 mg/kgBB saja. Kelompok 3 Tikus diberi perlakuan DMBA 25 mg/kgBB dan ekstrak bawang putih dosis 5,2 gram/kgBB. Kelompok 2 tikus diberi perlakuan DMBA 25 mg/kgBB saja. Kelompok 5 Tikus diberi perlakuan DMBA 25 mg/kgBB dan ekstrak bawang putih dosis 7 gram/kgB. Kelompok 2 tikus diberi perlakuan DMBA 25 mg/kgBB saja. Kelompok 6 Tikus diberi perlakuan DMBA 25 mg/kgBB dan ekstrak bawang putih dosis 8,7 gram/kgB.

Pada akhir penelitian, mencit dieuthanasia menggunakan agen anestesi kloroform secara inhalasi dan dilakukan pembedahan pengambilan organ paru-paru. Setiap sampel paru dalam penelitian ini dibuatkan preparatnya dan diamati secara mikroskopis untuk menentukan skor kerusakan paru berdasarkan kriteria Hansel dan Barnes.<sup>(21)</sup>

Nilai 0 = Tidak ada kerusakan yang terjadi dalam struktur histologis (normal)

Nilai 1 = Kerusakan alveolar paru 0-30% (kerusakan ringan)

Nilai 2 = Kerusakan alveolar paru 31-60% (kerusakan medium) Nilai 3 = Kerusakan alveolar paru >60% (kerusakan berat).<sup>(5,21)</sup>

Hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan program analisis data. Uji normalitas data yang dilakukan adalah uji ShapiroWilk.

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 nonparametrik yaitu Kruskal-

Wallis. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan atau uji *post hoc* untuk membandingkan data antar tiap kelompok. Uji *post hoc* yang digunakan ialah uji *Mann-Whitney U Test*.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

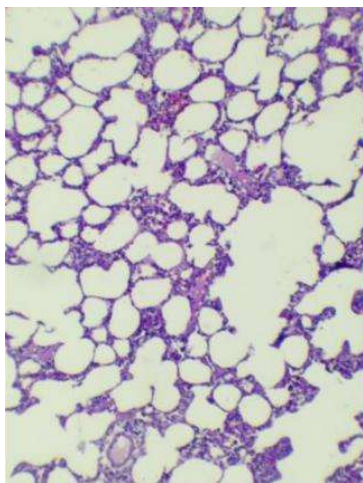
**Hasil Pengukuran Berat Badan Dan Kondisi Umum Tikus Selama Penelitian**

Hasil pengukuran berat badan didapatkan bahwa sampel hewan coba berada pada jangkauan berat badan yang relatif konstan sehingga 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.

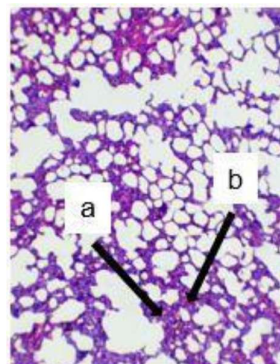
Berdasarkan hasil pengamatan kondisi umum didapatkan pergerakan yang aktif dari tikus, tidak terdapat rambut yang kusam maupun rontok, serta tidak ada cacat anatomi.

**Hasil Pengamatan Secara Mikroskopis Derajat Kerusakan Paru**

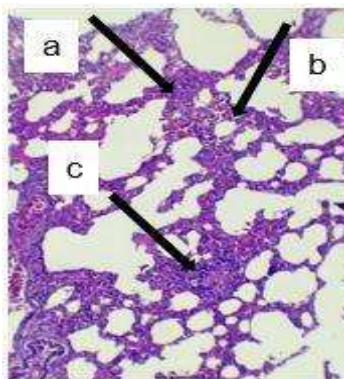
Gambar 1. Gambaran mikroskopis alveolar paru normal



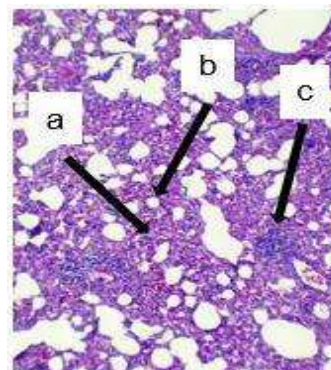
Gambar 2. Gambaran mikroskopis kerusakan alveolar paru derajat 1 (Kerusakan alveolar paru 0 -30%).



Gambar 3. Gambaran mikroskopis kerusakan alveolar paru derajat 2 (Kerusakan alveolar paru 30-60%).



Gambar 4. Gambaran mikroskopis kerusakan alveolar paru derajat 2 (Kerusakan alveolar paru 30-60%).



Keterangan :

- penebalan septum interalveolar
- penyempitan lumen
- infiltrasi sel radang

### Statistik hasil Penelitian

Tabel 1. Rata-Rata Derajat Kerusakan Alveolar

Rata-Rata Derajat Kerusakan Alveolus					
Kelompok	Tikus 1	Tikus 2	Tikus 3	Tikus 4	Tikus 5
K1	0,2	0,2	0,8	0,2	0,6
K2	3	3	2,8	2,6	2,6
K3	3	2	2,8	2,6	2,8
K4	2,2	3	3	1,8	1,4
K5	1,6	2,8	1,4	1,6	1,6
K6	0,8	0,4	0,2	1	0

Tabel 2. Uji Normalitas

Shapiro-Wilk			
	Sig.	Nilai p	Distribusi
K1	0,042	<0,05	Tidak Normal
K2	0,119	>0,05	Normal
K3	0,223	>0,05	Normal
K4	0,377	>0,05	Normal
K5	0,005	<0,05	Tidak Normal
K6	0,714	>0,05	Normal

Tabel 3. Uji Kruskal-Wallis

	Asymp. Sig.	Nilai p
Perbaikan kerusakan Alveolar	0,001	<0,05

### PEMBAHASAN

Penelitian dimulai dengan proses adaptasi hewan coba (tikus) selama 7 hari. Setelah dilakukan observasi terhadap kondisi umum dan pengukuran berat badan

didapatkan bahwa sampel hewan coba berada pada jangkauan berat badan yang relatif konstan sehingga 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. Berdasarkan hasil pengamatan kondisi umum didapatkan pergerakan yang aktif dari tikus, tidak terdapat rambut yang kusam maupun rontok, serta tidak ada cacat anatomi.

Setelah dilakukan intervensi pemberian DMBA dan ekstrak bawang putih serta pengambilan organ paru tikus, peneliti melakukan interpretasi terhadap sediaan preparat paru menggunakan kriteria derajat kerusakan alveolar paru Hansel dan Bernes.<sup>(21)</sup> Aspek yang dinilai adalah penebalan septum interalveolar, penyempitan lumen alveolar, dan infiltrasi sel radang.

DMBA merupakan suatu zat karsinogen yang dibioaktivasi enzim sitokrom P450 untuk menjadi aktif menjadi senyawa epoksid yang bersifat reaktif untuk berikatan dengan DNA. Senyawa aktif ini dapat menyebabkan stress oksidatif sehingga terjadi peroksidasi membrane lipid dan kerusakan pada sel.<sup>(22)</sup>

Pada penelitian ini dosis DMBA yang digunakan sebanyak 25 mg/kgBB yang diberikan setiap hari selama 7 hari. Hasil analisis data yang didapatkan dari perbandingan antar kelompok menghasilkan nilai yang signifikan didapatkan gambaran histopatologi berupa penebalan septum alveolar, penyempitan lumen alveolar dan infiltrasi sel radang dengan derajat kerusakan alveolar. Dan pada kelompok 2 yang hanya diberi DMBA derajat kerusakan alveolar paru yang didapat hingga skor 3 dimana kerusakan alveolar paru >60% (kerusakan berat).

Namun, pemberian DMBA 25 mg/kgBB setiap hari selama 7 hari belum menunjukkan adanya transformasi neoplastic

dan nodul kanker. Tidak adanya kejadian kanker bisa juga dipengaruhi oleh kurang lamanya waktu pemberian DMBA mengingat bahwa kanker adalah penyakit yang berbanding lurus dengan waktu pemberian dan dosis karsinogen. Karsinogenesis akumulasi perubahan seluler yang membutuhkan waktu untuk mendapatkan gambaran kanker. Semakin lama waktu observasi, probabilitas kejadian kanker semakin besar.<sup>(23)</sup>

Dari beberapa penelitian bawang putih mengandung zat aktif allicin yang dapat menghambat pembentukan nitrosamine, enzim alinase, germanium mampu mencegah rusaknya sel darah merah, sativine mempercepat pertumbuhan sel dan jaringan serta merangsang susunan sel saraf, selenium mikromineral penting yang berfungsi sebagai antioksidan, skordinin antioksidan.<sup>(17)</sup>

Hasil olah data menggunakan uji Kruskal-Wallis menunjukkan nilai signifikansi 0,001 lebih kecil dari ( $p < 0,05$ ) sehingga  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima. Uji statistik ini menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dapat mempengaruhi gambaran histologis paru-paru tikus *Sprague dawley* betina yang di induksi DMBA.

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan yang signifikan pada kelompok yang hanya diberi DMBA (K2) dengan kelompok yang diberi DMBA dan ekstrak bawang putih dosis 8,7 gram/kgBB (K6).

Ekstrak bawang putih juga mempunyai manfaat sebagai antioksidan yang mampu mengurangi efek samping oksidatif dengan meningkatkan sintesis antioksidan atau juga dapat mengurangi produksi radikal bebas dalam tubuh. Dimana AGE (aged garlic extract) bertindak dengan menstimulasi enzim antioksidan seperti *Glutamate-cystein ligase modifier* (GCLM) dan *heme-oxygenase-1* (HO-1). Senyawa bawang putih yang mempunyai aktivitas sebagai antioksidan salah

satunya adalah Alliin. Alliin adalah komponen terbesar yang terkandung dalam AGE, yang menunjukkan aktivitas antioksidan dalam spektrum luas dengan mencegah pembentukan radikal bebas dan mencegah *mutagen-activated protein kinase* (MAPK).

## KESIMPULAN

1. DMBA dengan dosis 25 mg/kgBB yang diberikan setiap hari selama 7 hari dapat menimbulkan perubahan pada gambaran histologi paru tikus. Pada kelompok 2 yang hanya diberi DMBA saja ditemukan adanya kerusakan alveolar paru derajat 3.
2. Ekstrak bawang putih dengan dosis 8,7 gram/kgBB mampu memberikan perubahan yang signifikan pada paru tikus yang diinduksi DMBA.
3. Ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dapat mempengaruhi gambaran histologis paru tikus *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.

## SARAN

1. Penelitian selanjutnya diharapkan mampu meneliti manfaat lain dari senyawa yang terkandung dalam bawang putih seperti antidiabetes, antihipertensi, antiplatelet, dll.
2. Sebaiknya untuk penelitian selanjutnya peneliti sudah mempersiapkan zat DMBA jauh-jauh hari sebelum dimulai penelitian dikarenakan zat DMBA sendiri sangat susah didapatkan di Indonesia.
3. Pada penelitian selanjutnya sebaiknya induksi DMBA dilakukan dalam waktu yang lebih lama dan penambahan dosis DMBA agar mendapatkan hasil gambaran kanker yang lebih jelas.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Newsroom WHO – Cancer. Diakses pada Mei 2020. Diakses dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Global Cancer Statistic 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries. Diakses pada Mei 2020. Diakses: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
3. Cancer Country Profile 2020 who 2020, Cancer Country Profile
4. Anwar, Khaeditama Purnama, et al. Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etil Asetat Umbi Bawang Putih (*Allium Sativum L.*) terhadap Sel Kanker MCF-7 Dan T47D. 2019. PhD Thesis. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
5. Berahmana, Desni Siliawati Br. Pengaruh Ekstraksi Alliin Bawang Putih (*Allium Sativum L.*) Terhadap Resiko Kanker Paru-Paru pada Mencit Percobaan yang Diinduksi Akrilamida. 2017.
6. Wahyuningsih, Iis; Khoirunnisa, Hani Pertiwi. The Effects of SNEDDS (Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System) Black Cumin Oil Seeds (*Nigella sativa L.*) to The Histopatology of Lung Organs of The Sprague Dawley Rats That Induced by DMBA. In: 2019 Ahmad Dahlan International Conference Series on Pharmacy and Health Science (ADICS-PHS 2019). Atlantis Press, 2019.
7. Syahidah, Hilfa Azmi, et al. Kualitas Hidup Pasien Kanker yang Menjalani Kemoterapi di RSI Sultan Agung Semarang. 2017. PhD Thesis. Universitas Muhammadiyah Semarang.
8. Snell, Richard S. 2006. *Clinical Anatomy for Medical Student*, 6 ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
9. Yuliwardana, Rio, et al. Deteksi Bakteri *Streptococcus pneumoniae* Berbasis Jaringan Syaraf Tiruan dari Citra Mikroskop Digital 2016, PhD Thesis Universitas Airlangga
10. Guyton, Hall. 2016. Text Book of Medical Physiology, 13<sup>rd</sup> ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
11. Sari, Lenny Widyawati Intan; Purwoko, Yosef. Perbedaan Nilai Arus Puncak Ekspirasi Sebelum Dan Sesudah Pelatihan Senam Lansia Menpora Pada Kelompok Lansia Kemuning, Banyumanik, Semarang. 2015. PhD Thesis. Faculty of Medicine.
12. Junqueira, Carneiro. 2015. Basic Histology: Text & Atlas, 10 ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
13. Marlina, Ina; Armalina, Desy. Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Ekstrak Kulit Buah Naga Putih (*Hylocereus undatus*) Terhadap Gambaran Mikroskopis Paru Mencit Balb/c yang Diberi Paparan Asap Obat Nyamuk Bakar 2016. Ph.D Thesis Diponegoro University.
14. Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru Oleh Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Diakses pada Mei 2020. Diakses dari : <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKParu.pdf>
15. Yolanda, Ramadhantie Yanuari Putri; Nur, Hidayat; Weni, Kurdanti.

- Proses Asuhan Gizi Terstandar Pada Pasien Kanker Paru Pro Kemoterapi Disertai Anemia Di Rsud Dr. Moewardi. 2019. PhD Thesis. Poltekkes Kemenkes Yogyakarta.
16. Darwis, Nahrira. Gambaran Klinis Pasien Kanker Paru di RSUP H. Adam Malik Medan Tahun 2015. 2017.
  17. Yusuf, Ayda T.; Candraningsih, Dwi Suci. Karakterisasi Kandungan Senyawa Organosulfur pada Minyak Bawang Putih yang Berasal dari Tanaman Varietas Lokal Ciwidey. Prosiding, 2017, 7.1.
  18. Medisusyanti, Amalia Suci; Haryoto, H. Aktivitas Sitototoksik Fraksi Polar Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L.) terhadap Sel T47D. Proceeding of The URECOL, 2018, 374-378.
  19. Kerdelhué, Bernard; Forest, Claude; Coumoul, Xavier. Dimethyl-Benz (a) anthracene: A mammary carcinogen and a neuroendocrine disruptor. *Biochimie open*, 2016, 3: 49-55.
  20. Kusuma, Muhtar Ady; sakinah, Elly Nurus; Dewi, Rosita. Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Brokoli (*Brassica oleracea* L. var. *italica*) terhadap Kerusakan Histologis Sel Hati Tikus Wistaryang Diinduksi DMBA (Hepatoprotective Effect of Ethanolic Extract of Broccoli (*Brassica oleracea* L. var. *italica*) on the Histologically Damage of Wistar Rats Liver Cell Induced by DMBA). *Pustaka Kesehatan*, 2017, 5.1: 6-11.
  21. Hansel T.T. dan Barnes P.J. *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Parthenon Publishing Group. 2004.pp: 22-36.
  22. Rahayu, Wulan Puji; Achmad, Anisyah; Ekowati, Heny. Antiproliferative activity of black seed (*Nigellasativa*) on 7,12 dimethylbenz-[a]anthracene (DMBA) induced mice lung cell. *Makara Journal of Health Research*, 2013, 51-56.
  23. Wasito, Hendri; Murwantib, Retno; Meiyanto, Edy. Efek Antiproliferasi Ekstrak Etanolik Daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. pada Sel Paru Tikus Jantan yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz [a] antrasen. *STATISTIKA: Journal of heoretical Statistics and Its Applications*, 2007, 7.1.