

## **Uji Mutagenik $\beta$ -Karoten Alga Merah *Rhodomyenia Pseudopalmeta* terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenzen (A)Antrasen (DMBA)**

**(Test Mutagenic  $\beta$ -Caroten Red Algae *Rhodomyenia Pseudopalmeta* of Male Mice Balb/C of Inducible 7,12-Dimethylbenz (A) Antrasene (DMBA))**

**Christina Astutiningsih<sup>1,2)</sup>, Leenawaty Limantara<sup>3)</sup>, Ocky K. Radjasa<sup>4)</sup>**

<sup>1)</sup> STIFAR Yayasan Pharmasi Semarang

<sup>2)</sup> Penulis untuk korespondensi, e-mail : [Astin\\_apt@yahoo.com](mailto:Astin_apt@yahoo.com)

<sup>3)</sup> Machung Research Center for Photosynthetic Pigments, Universitas Ma Chung, Malang

<sup>4)</sup> Universitas Diponegoro, Semarang

### **ABSTRACT**

Carotenoids are important biological compounds in cancer prevention because they can inhibit the formation of free radicals, which react directly with oxygen. This research was aimed to determine the effect of antimutagenic  $\beta$ -carotene on 7,12-dimethylbenz(a) anthracene (DMBA)-induced mice. From the observation of the mortality rate during the research period, the DMBA group showed the highest rate of mortality compared to the control group and the groups of  $\beta$ -carotene isolates. The incidence of tumors showed the declining trend in the groups of test animals that were given with the increasing doses of  $\beta$ -caroten isolate, i.e. 1.82; 3.64 and 7.28 mg kg<sup>-1</sup> BW. The result may be caused by the increasingly high levels of  $\beta$ -carotene in the test solutions, resulting in the lower tissue damage and the inhibited growth of tumors in the lungs. Based on Kruskal-Wallis statistical analysis conducted on lung histology observational data for ten samples of each treatment group, it was confirmed that there were significant differences between treatments, which mean that  $\beta$ -carotene isolates can inhibit cancer growth in lung and skin of DMBA-induced animals.

*Key words* :  $\beta$ -carotene isolate, antimutagenic, DMBA (7,12-dimethylbenz(a) anthracene)

### **Pendahuluan**

Hasil pemantauan Badan Kesehatan Dunia (WHO) menunjukkan kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan kematian di negara-negara berkembang. Angka kematian yang tinggi pada penderita kanker di negara berkembang disebabkan

pasien yang mengidap kanker tersebut terlambat dideteksi dan baru diketahui setelah melewati stadium tertentu. Di Indonesia diperkirakan terdapat 100 penderita kanker dari setiap 100.000 penduduk. Berdasarkan Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) oleh Departemen Kesehatan, angka kematian karena kanker meningkat dari 4,5 per seribu

pada tahun 1989 menjadi 4,9 per seribu pada tahun 1995 (Anonim 2004).

Karsinogenesis adalah proses terjadinya kanker yang diawali dengan adanya kerusakan DNA atau mutasi pada gen-gen *p-53* dan ras, yaitu kerusakan DNA pada gen gen pengatur pertumbuhan (Hanahan & Weinberg 2000). Senyawa yang pemaparannya dapat menimbulkan kanker antara lain adalah senyawa golongan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH), seperti 7,12-dimetilbenz (a) Antrasen (DMBA) yang metabolitnya dapat berikatan dengan DNA (Rundle et al. 2000). Secara keseluruhan proses karsinogenesis dapat dibagi menjadi 2 fase yaitu fase inisiasi dan fase pasca inisiasi (Hanahan & Weinberg 2000). Fase inisiasi adalah fase aktivasi senyawa karsinogen sampai terjadi mutasi awal, sedangkan fase pasca inisiasi meliputi tahap promosi dan progresi.

Berdasarkan struktur kimianya,  $\beta$ -karoten merupakan karotenoid dari golongan tetraterpenoid  $C_{40}$  yang dibentuk dari delapan unit isoprenoid  $C_5$  (Britton 1995). Struktur kimia senyawa ini banyak mengandung ikatan rangkap terkonjugasi yang menyebabkan senyawa ini berwarna. Karena ikatan rangkap terkonjugasi ini karotenoid memiliki fungsi protektif terutama sebagai antioksidan dan pemadam radikal bebas yang sangat potensial dalam menurunkan resiko kanker, penyakit kardiovaskuler, dan berperan penting sebagai antioksidan pada sistem kulit. Pada saat dikonsumsi, sebagian karotenoid akan masuk melalui metabolisme seluler kulit. Karotenoid menjadi senyawa biologis yang penting karena dapat menginaktivasi molekul tereksitasi (molekul yang memiliki kelebihan energi sehingga sangat mudah bereaksi dengan molekul lain), seperti radikal bebas. Proses ini dinamakan quenching atau pemadaman. Dalam hal ini karotenoid berperan sebagai pencegah kanker karena dapat menghambat pembentukan radikal bebas, yaitu senyawa yang bereaksi secara langsung dengan oksigen (pemicu terbentuknya radikal bebas). Jika radikal bebas sudah terbentuk setelah oksigen

terkena radiasi UV, karotenoid menangkap radikal tersebut sebagai antioksidan pemutus rantai (Atoui et al. 2004, Haila et al. 1997, Lim et al. 2002, Park et al. 2002).

Sejumlah ikatan rangkap terkonjugasi pada karotenoid mampu menetralkan atau memadamkan reaktivitas radikal bebas dengan cara menghamburkan energi dari radikal bebas tersebut ke seluruh ikatan tunggal dan rangkap untuk kemudian dilepas sebagai panas, setelah itu molekul karotenoid kembali ke energi semula. Pada saat itu radikal bebas telah diubah menjadi molekul stabil yang normal (Montenegro et al. 2004). Dengan sifat antioksidan ini,  $\beta$ -karoten memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen. Penelitian ini bertujuan mempelajari efek mutagenik isolat  $\beta$ -karoten terhadap inisiasi karsinogenesis pada kulit dan paru-paru tikus akibat pemberian DMBA. Beberapa alasan pemilihan paru-paru sebagai organ yang diinisiasi kanker antara lain karena paru-paru merupakan organ yang mudah diserang oleh karsinogen dan sering menjadi tempat metastasis kanker dan secara visual kelainan yang terjadi mudah diamati. Adanya kejadian tumor pada beberapa organ kemungkinan karena induksi DMBA dilakukan secara per oral, sehingga dapat menyerang beberapa jaringan pada hewan uji.

## Bahan dan Metode

### Bahan uji karsinogenesis

Isolat  $\beta$ -karoten diisolasi dari alga merah *R.pseudopalmata* dari pantai Kukup, Gunungkidul, yang dikeringkan dengan metode *freeze drying* kemudian diekstraksi dengan n-heksana secara maserasi dan dimurnikan dengan metode kromatografi kolom. Untuk pembuatan model kanker digunakan DMBA (Sigma Chem). Bahan kimia untuk percobaan adalah DMBA, minyak wijen, alkohol, parafin, benzil benzoat, benzol, xilol, hematoksilin, eosin Y, dan entellan (Merck), dan formalin.

### **Subjek Uji**

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan galur Balb/C berumur lima minggu dengan berat 30-40 gram.

### **Metode**

#### **Identifikasi Alga:**

Identifikasi dilakukan agar diperoleh kepastian jenis alga yang digunakan dalam penelitian.

#### **Ekstraksi karotenoid**

Sampel alga yang dikeringkan dengan *freeze drying* kemudian dihaluskan dengan blender menggunakan kecepatan rendah dan diekstraksi dengan *n*-heksana. Sebelum dilakukan ekstraksi kedua macam bahan tersebut dinetralisasi dengan kalsium karbonat sebagai agen penetral dan asam askorbat sebagai antioksidan.. Ekstrak kemudian disaring dengan kertas saring, dan residu diekstraksi lagi dengan pelarut yang baru sampai seluruh pigmen terangkat. Hasil filtrasi selanjutnya diuapkan menggunakan *rotary evaporator*. Ekstrak yang sudah pekat disimpan dalam botol sampel dan dikeringkan dengan mengalirkan gas N<sub>2</sub> (Britton *et al.* 1995). Ekstrak yang diperoleh kemudian diidentifikasi kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan fase diam silika gel F-254 dan fase gerak campuran aseton:*n*-heksana dengan perbandingan 1:2 v/v. Warna tiap pigmen yang terbentuk pada pelat KLT diamati dan nilai R<sub>f</sub>-nya dihitung.

#### **Pemisahan β-karoten dengan KK Adsorpsi**

Kolom kromatografi disiapkan dengan adsorben silika gel GF-254 yang sudah diaktifkan pada suhu 110°C selama 3 jam. Ekstrak karotenoid dituangkan ke dalam kolom melalui dinding kolom. *n* Fase gerak campuran aseton : *n*-heksana ditambahkan dengan perbandingan 1 : 2 v/v, filtrat berwarna kuning yang keluar pertama ditampung. Eluat hasil pemisahan dengan kromatografi kolom

pelarutnya diuapkan dengan menggunakan aliran nitrogen.

### **Penetapan Dosis**

Dosis isolatβ-karoten yang digunakan dalam penelitian ini didasarkan pada hasil penelitian mengenai pengaruh isolat â-karoten terhadap pertumbuhan tumor paru-paru pada musang (Wolf & George 2002). Pemberian â-karoten pada dosis tinggi (2,4 mg/kg BB per hari) selama enam bulan menyebabkan perkembangan proliferasi sel alveolar dan metaplasia keratinisasi skuamosa musang. Dosis ini dikonversikan untuk mencit sehingga diperoleh tiga dosis yaitu: 1,82 mg/kg BB mencit; 3,64 mg/kg BB mencit dan 7,28 mg/kg BB mencit.

### **Uji Mutagenik**

Tahapan uji mutagenik yang dilakukan meliputi:

a.Induksi karsinogenesis dengan DMBA dan perlakuan isolat β-karoten

Tikus diaklimatisasi selama dua minggu dan secara teratur diberi makanan dan minuman yang sama. Pada tahap ini dilakukan pengamatan terhadap keadaan umum dan berat badan tikus. Tikus yang sakit tidak diikutsertakan dalam percobaan. Setelah diaklimatisasi hewan uji dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok, masing-masing 20 ekor, kecuali kontrol (kelompok I) sebanyak 10 ekor. Perlakuan terhadap hewan uji dapat dilihat pada Tabel 1. Kelompok II adalah kelompok perlakuan DMBA, yang merupakan model kanker dengan pemberian DMBA dalam minyak wijen per oral dengan dosis 20 mg/kg BB sebanyak sepuluh kali, yang dilakukan mulai umur satu setengah bulan, seminggu sebanyak dua kali selama lima minggu. Dua minggu sebelum perlakuan mencit hanya mendapat pakan kontrol, yaitu pelet AD2. Kelompok III, IV dan V masing-masing diberi perlakuan β-karoten dengan peringkat dosis 1,82 mg/

Tabel 1. Dosis pada tiap kelompok perlakuan

| Kelompok            | Keterangan  | Jumlah tikus |
|---------------------|---|--------------|
| I. Kontrol (normal) | Diberi suspensi minyak wijen dalam CMC-Na 0,5%                      | 10           |
| II. Kontrol (DMBA)  | Diinduksi DMBA tanpa pemberian bahan uji                            | 20           |
| III. Perlakuan I    | Perlakuan isolat $\beta$ -karoten dengan dosis 1,82 mg/kg BB        | 20           |
| IV. Perlakuan II    | Perlakuan isolat $\beta$ -karoten dengan dosis 3,64 mg/kg BB        | 20           |
| V. Perlakuan III    | Perlakuan isolat $\beta$ -karoten dengan dosis 7,28 mg/kg BB mencit | 20           |

kg BB; 3,64 mg/kg BB; dan 7,28 mg/kg BB setiap hari selama empat belas hari sebelum inisiasi (pemberian DMBA) dan selama inisiasi. Dosis, cara dan frekuensi pemberian DMBA sama dengan kelompok perlakuan DMBA. Setelah pemberian DMBA yang terakhir, semua mencit diberi pakan kontrol sampai waktu pengamatan terakhir. Mencit ditimbang setiap minggu untuk mengetahui perkembangan berat badannya. Mulai minggu ke-1 setelah pemberian DMBA terakhir, setiap minggu dilakukan palpitasi bagian sel kanker untuk mengamati terjadinya (insiden) tumor, sampai pengamatan terakhir (minggu ke-16). Semua kejadian kematian hewan coba dan keadaan klinis sehari-hari yang sesuai dengan penelitian dicatat. Pada akhir penelitian dilakukan pembedahan pada mencit dan tumor yang terbentuk dikeluarkan untuk pembuatan preparat histologi.

#### b. Pemeriksaan Histopatologi

Pada minggu ke 16 dilakukan nekropsis terhadap hewan uji. Analisis histopatologi dilakukan dengan pengecatan H & E terhadap organ yang terkena kanker untuk mengetahui keadaan sitologinya serta tingkat keparahan tumor/kanker yang terjadi. Analisis mikroskopis dilakukan dengan mengamati sifat karsinogenisitas seluler pada jaringan yang diperiksa. Pengamatan dilakukan dengan membandingkan preparat histologi kulit antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol DMBA. Penilaian derajat kerusakan kulit dilakukan

secara kualitatif dengan membandingkan preparat dari kelompok kontrol normal dengan kelompok perlakuan.

#### Analisis

Insiden tumor dihitung dari jumlah mencit yang terkena tumor pada setiap kelompok. Potensi penghambatan dihitung dari selisih jumlah mencit yang terkena

tumor antara perlakuan isolat  $\beta$ -karoten dan perlakuan DMBA dibagi jumlah mencit yang terkena tumor pada perlakuan DMBA dikalikan 100%. *Tumour multiplicity* dihitung dari rata-rata jumlah nodul tumor setiap mencit dalam satu kelompok dengan taraf kepercayaan 95%.

#### Hasil dan Pembahasan

Identifikasi alga dilakukan sebelum penelitian untuk memastikan jenis alga yang digunakan sebagai bahan penelitian (Gambar 1.) Alga yang telah dikeringkan dan diblender kemudian diekstraksi dengan n-heksana.

$\beta$ -karoten memiliki struktur menyerupai lemak dan mudah larut dalam pelarut nonpolar (Andarwulan 1992). Ekstraksi harus dilakukan dengan cepat untuk menghindari degradasi oksidatif ataupun enzimatis. Identifikasi pigmen pada ekstrak kasar alga menggunakan KLT menghasilkan 6 jenis pigmen.

Spot 1 dan 2 yang berwarna kuning mempunyai harga Rf 0,33 dan 0,36 teridentifikasi sebagai pigmen xantofil. Spot 3 berwarna hijau kekuningan dengan harga Rf 0,38 adalah klorofil b; spot 4 berwarna hijau



Gambar 1. Alga merah (*R. pseudopalmeta*)

biru dengan harga Rf 0,42 adalah klorofil a, spot 5 dengan warna abu-abu dengan harga Rf 0,54 adalah feofitin dan spot 6 yang paling atas dengan warna kuning dengan harga Rf 0,93 adalah karoten.

$\beta$ -karoten dikenal sebagai salah satu bahan alternatif untuk pengobatan kanker. Pigmen ini ditemukan pada berbagai tanaman, salah satu diantaranya adalah pada alga merah *R. pseudopalmeta*.  $\beta$ -karoten berperan sebagai pencegah kanker karena menghambat pembentukan radikal bebas, yaitu bereaksi

selama masa penelitian, kelompok DMBA memperlihatkan angka kematian paling tinggi. Secara umum kejadian kematian hewan uji selama masa penelitian diawali dengan kecenderungan penurunan berat badan. Sampai saat ini belum ada teori yang mendukung kaitan antara kejadian kanker dengan penurunan berat badan. Namun demikian, kejadian kanker pada manusia biasanya diikuti dengan penurunan nafsu makan sehingga menyebabkan penurunan berat badan. Hal ini mungkin karena rasa sakit

Tabel 2. Data kematian hewan uji selama masa penelitian

| Kelompok          | Kontrol | DMBA | Isolat $\beta$ -karoten<br>dosis 1,82 mg/kg<br>BB | Isolat $\beta$ -karoten<br>dosis 3,64 mg/kg<br>BB | Isolat $\beta$ -karoten<br>dosis 7,28<br>mg/kg BB |
|-------------------|---------|------|---|---|---|
| Jumlah tikus mati | 0       | 10   | 7   | 5   | 3   |

secara langsung dengan oksigen (pemicu terbentuknya radikal bebas) atau jika radikal bebas sudah terbentuk setelah oksigen terkena radiasi ultraviolet, karotenoid menangkap radikal tersebut sebagai antioksidan pemutus rantai.

Uji antikarsinogenisitas dilakukan pada preparat jaringan paru-paru dan kulit. Preparat dibuat dari sedikit bagian jaringan pada setiap organ. Selain secara histopatologi, pengamatan juga dilakukan terhadap parameter pendukung berupa jumlah hewan uji yang mati untuk setiap kelompok dan berat badan hewan uji. Dari pengamatan jumlah kematian

akibat tumor mempengaruhi nafsu makan hewan coba. Jumlah kejadian kematian hewan uji ditampilkan pada Tabel 2.

Pengukuran terhadap berat badan hewan uji setiap kelompok memperlihatkan kenaikan rata-rata berat badan pada seluruh kelompok perlakuan. Rata-rata berat badan kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan rata-rata berat badan berat badan hewan uji kontrol negatif. Setiap kelompok perlakuan yang diberi isolat  $\beta$ -karoten tidak mengalami penurunan setelah induksi sampai minggu ke-16. Keadaan ini mungkin terjadi

Tabel 3. Data kejadian tumor pada organ setelah dilakukan pembedahan

| Kelompok                                       | Palpitasi setelah pembedahan |                     | Histologi Paru |
|--|------------------------------|---------------------|----------------|
|  | Benjolan pada paru-paru      | Benjolan pada kulit |                |
| Kontrol  | -                            | -                   | -              |
| DMBA   | 8                            | 2                   | 10             |
| Isolat $\beta$ -karoten dosis<br>1,82 mg/kg BB | 3                            | 7                   | 4              |
| Isolat $\beta$ -karoten dosis<br>3,64 mg/kg BB | 3                            | 2                   | 3              |
| Isolat $\beta$ -karoten dosis<br>7,28 mg/kg BB | 1                            | 1                   | 1              |

Keterangan : + = terdapat tumor, - = tidak terdapat tumor

berkembang di dalam tubuh hewan uji. Pada minggu ke-12 mulai terjadi penurunan berat badan pada kelompok II. Kelompok VI memperlihatkan kenaikan berat badan yang paling besar dibandingkan kelompok dosis lainnya. Hasil analisis statistik menunjukkan hasil berat badan secara Anova menunjukkan hasil yang tidak terdapat perbedaan bermakna.

Pengamatan terhadap uji antikarsinogenesis dilakukan secara makroskopis dan mikroskopis. Pemeriksaan makroskopis dilakukan selama 16 minggu untuk semua kelompok yang meliputi jumlah mencit terkena tumor (insidensi), jumlah nodul tiap mencit (*multiplicity*) dan ukuran tumor. Pengamatan diakhiri pada minggu ke 16 setelah inisiasi terakhir karena ukuran tumor sudah cukup besar dan menyebabkan penderitaan pada hewan uji. Intensitas karsinogenitas dinyatakan sebagai prosentase mencit yang menderita tumor pada tiap kelompok dan banyaknya organ yang mengalami tumor pada setiap mencit di dalam setiap kelompok. Data yang diperoleh dibandingkan antara kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol normal, dan kelompok perlakuan isolat.

Persentase insiden pada Tabel 3 menunjukkan bahwa ada pengurangan angka kejadian timbulnya tumor pada setiap kelompok. Berdasarkan hasil pembedahan dan pengamatan secara visual ditunjukkan bahwa kejadian tumor pada hewan uji terjadi pada organ paru-paru dan di bawah kulit. Organ

lambung, ovarium, uterus, dan ginjal secara visual dan palpitasi tidak memperlihatkan kelainan. Pada kelompok I tidak ditemukan kelainan pada organ paru-paru maupun organ lainnya. Pada kelompok II terdapat delapan hewan uji yang memiliki benjolan pada organ paru-paru serta dua hewan uji terdapat benjolan berbentuk bulat dibawah kulit. Pada kelompok III terdapat tiga hewan uji yang memiliki benjolan pada paru-paru, serta tujuh hewan uji terdapat benjolan dibawah kulit. Pada kelompok IV ditemukan adanya benjolan di paru-paru pada tiga hewan uji dan terdapat benjolan di bawah kulit paha pada dua hewan uji. Pada kelompok V terdapat satu hewan uji yang ditemukan benjolan yang tampak pada organ paru-paru dan kulit.

Pengamatan bentuk morfologi tumor pada hewan uji memperlihatkan bahwa kelompok perlakuan mempunyai insiden tumor lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol DMBA. Pada hewan uji, angka kejadian tumor paling tinggi ditemukan pada kelompok hewan uji yang hanya mendapatkan perlakuan DMBA tanpa pemberian isolat  $\beta$ -karoten. Hasil tersebut membuktikan bahwa DMBA merupakan karsinogen yang cukup potensial pada hewan pengerat, dan secara luas telah digunakan untuk menginduksi terjadinya kanker. Secara berurutan, angka kejadian tumor menurun pada kelompok hewan uji yang diberi isolat  $\beta$ -karoten dengan dosis 1,82; 3,64 dan 7,28 mg/kg BB. Hasil ini menunjukkan bahwa

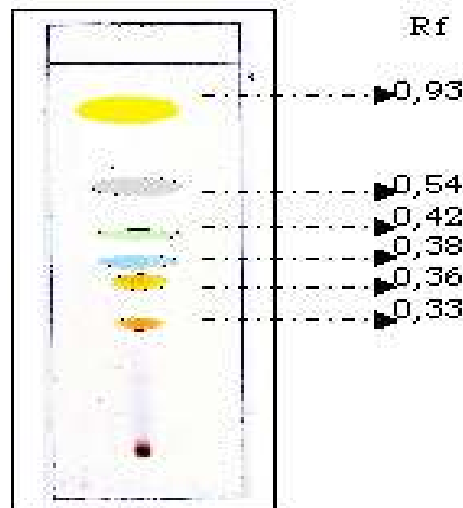
Tabel 4. Data pengamatan histologi paru-paru hewan uji antinutagemik

| Kelompok  | Tingkat Kerusakan Jaringan (%) |               |             |           |
|---|--------------------------------|---------------|-------------|-----------|
|   | Normal                         | Penebalan sel | Proliferasi | Keganasan |
| Kontrol negatif                                       | 100                            | 0             | 0           | 0         |
| DMBA  | 0                              | 40            | 40          | 20        |
| Isolat $\beta$ -karoten dosis<br>1 $\beta$ 2 mg/kg BB | 30                             | 20            | 30          | 20        |
| Isolat $\beta$ -karoten dosis<br>3 $\beta$ 4 mg/kg BB | 50                             | 10            | 30          | 10        |
| Isolat $\beta$ -karoten dosis<br>7 $\beta$ 8 mg/kg BB | 80                             | 10            | 10          | 0         |

makin tinggi kadar  $\beta$ -karoten dalam larutan uji makin rendah kejadian kerusakan jaringan dan pertumbuhan tumor pada paru-paru. Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dapat diketahui perubahan jaringan pada organ paru (Gambar 2).

Penilaian derajat kerusakan paru-paru dilakukan secara kualitatif dengan membandingkan alveolus kelompok kontrol

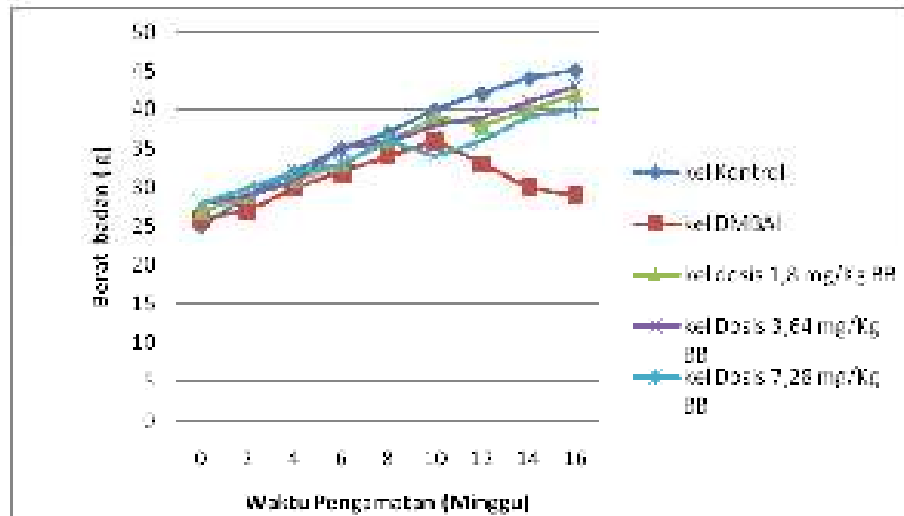
4) terjadinya keganasan/sel kanker (Tabel 4). Pada pengamatan histologi kelompok I tidak memperlihatkan kelainan, sedangkan pada kelompok II terdapat kelainan pada sejumlah perlakuan, 40% mengalami tahap awal penebalan sel alveolus, 40% mengalami proliferasi dan 20% sisanya telah mencapai keganasan. Pada kelompok III ditemukan sebanyak 30% normal, 40% mengalami



Gambar 2. Pola pemisahan pigmen *R. pseudopalmaria* dan nilai  $R_f$  dari masing-masing noda pada KLT

normal dengan kelompok perlakuan. Derajat kerusakan paru-paru dibedakan menjadi empat kategori yaitu: 1) tidak terjadi kerusakan pada alveolus (normal); 2) penebalan sel-sel alveolus; 3) proliferasi sel-sel alveolus; dan

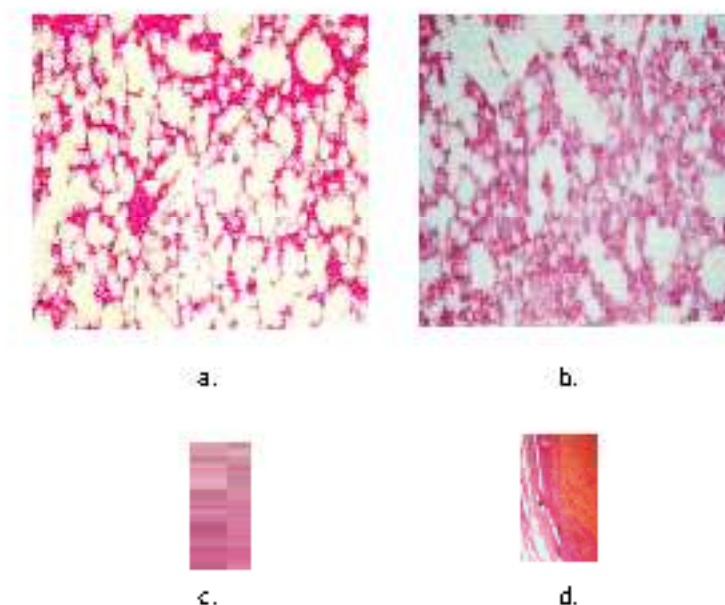
penebalan sel alveolus dan 20% telah mencapai keganasan. Pada kelompok IV sebanyak 50% normal, 10% mengalami tahap awal penebalan sel, 30% mengalami proliferasi dan 10% telah mencapai keganasan.



Gambar 3. Rata-rata berat badan tikus selama masa pengamatan

Pada kelompok V sebanyak 80% normal, 10% mengalami penebalan dan 10% telah mengalami proliferasi. Pada kelompok II yang hanya diinduksi dengan DMBA tanpa pemberian isolat  $\beta$ -karoten memperlihatkan penebalan sel alveolus, proliferasi sampai pada tingkat keganasan sangat besar dibandingkan

kelompok perlakuan yang sebelum induksi telah diberi isolat  $\beta$ -karoten sampai setelah fase inisiasi kemungkinan terjadinya penebalan sel, proliferasi dan keganasan mengalami penurunan dengan peningkatan dosis isolat  $\beta$ -karoten yang diterima hewan uji.



Gambar 4. Histopatologi jaringan kulit (a) normal, (b) penebalan, (c) proliferasi tumor dan (d) kanker



Berdasarkan analisis statistik yang dilakukan terhadap data pengamatan histologi paru untuk sepuluh sampel dari tiap-tiap kelompok perlakuan secara Kruskal-Wallis diperoleh hasil terdapat perbedaan yang bermakna antar perlakuan.

### Penutup

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa pemberian isolat  $\beta$ -karoten pada mencit yang diinduksi DMBA secara statistik memberikan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan yang berarti bahwa isolat  $\beta$ -karoten mampu menghambat pertumbuhan kanker pada paru-paru dan kulit hewan coba yang diinduksi DMBA.

### Daftar Pustaka

- Anonim. 2004. Harapan Baru bagi Penyakit Kanker. *Bidi* 2. 25 Januari 2008
- Atoui AK, Mansouri A, Boskou G, & Kefalas P. 2004. Tea and Herbal Infusions: Their Antioxidant Activity and Phenolic Profile. *Food Chem.* 89:27-36
- Britton G, Liaaen-Jensen S & Pfander H. 1995. *Carotenoids Volume 1A: Isolation and Analysis*. Boston Berlin: Birkhauser Verlag Basel.
- Haila KM, Nielsen BR, Heinonen MI, & Skibsted LH. 1997. Carotenoid reaction with free radicals in acetone and toluene at different oxygen partial pressures. *Z Lebensm Forsch A* 204(2):81-87.
- Hanahan D & Weinberg RA. 2000. The Hallmark of Cancer. *Cell* 100: 57-68.
- Lim SN, Cheung PCK, Ooi VEC, & Ang PO. 2002. Evaluation of antioxidant of extracts from a brown seaweed, *Sargassum siliquastrum*. *J. Agric. Food Chem.* 50:3862-3866
- Montenegro MA, Rios A, Nazareno MA & Buraselli CD. 2004. Model Studies on The Photosensitized Isomerization of Bixin. *J. Agric. Food Chem.* 52(2): 367-373
- Park H, Kreunen SS, Cutriss AJ, Della PD & Pogson BJ. 2002. Identification of the carotenoid isomerase provides insight into carotenoid biosynthesis, prolamellar body formation and photomorphogenesis. *J. Am. Soc. Plant Biologist* 14(2): 321-332
- Rundle A, Tang D, Hibshoosh H, Estabrook A, Schnabel F, Cao W, Grumet S & Perera FP. 2000. *Carcinogenesis* 2(7): 1281-1289
- Wolf G. 2002. The effect of  $\beta$ -carotene on lung and skin carcinogenesis. *Carcinogenesis* 23: 1263-1265.