



**LAPORAN AKHIR PROGRAM KREATIVITAS MAHASISWA**  
***BREAST CELLS GUARD*: INHIBISI ANGIOGENESIS DAN PROLIFERASI**  
**SEL KANKER PAYUDARA DENGAN FRAKSI AKTIF CAPSAICIN**

**BIDANG KEGIATAN:**  
**PKM PENELITIAN**

**Disusun oleh:**

<b>Rizal Eko Kurniawan</b>	<b>B04100035/2010</b>
<b>Andi Fitra Ardiansyah</b>	<b>B04100008/2010</b>
<b>Metrizal Abdi Taufik</b>	<b>B04100034/2010</b>
<b>Fitriah Idris</b>	<b>B04100201/2010</b>

**INSTITUT PERTANIAN BOGOR**  
**BOGOR**  
**2013**

## HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul Kegiatan : *Breast Cells Guard*: Inhibisi Angiogenesis dan Proliferasi Sel Kanker Payudara dengan Fraksi Aktif Capsaicin
2. Bidang Kegiatan : PKM-P
3. Ketua Pelaksana Kegiatan
  - b. Nama Lengkap : Rizal Eko Kurniawan
  - c. NIM : B04100035
  - d. Jurusan : Fakultas Kedokteran Hewan
  - e. Universitas : Institut Pertanian Bogor
  - f. Alamat Rumah : Asrama PPSDMS Situ leutik RT 2 RW 6  
Dramaga Bogor
  - g. Alamat email : rizalekokurniawan@gmail.com
  - h. No. HP : 085735185865
5. Anggota Pelaksana Kegiatan : 4 orang
6. Dosen Pendamping
  - a. Nama Lengkap dan Gelar : drh. Agus Setiyono MS. Ph D, APVet
  - b. NIDN : 0010086305
  - c. Alamat Rumah dan No. HP : Jalan Taman Sari IV Blog V 10 No.12  
Cimanggu Bogor 16680
7. Biaya Kegiatan Total
  - a. Dikti : Rp10.000.000
  - b. Sumber lain : -
8. Jangka Waktu Pelaksanaan : 5 bulan

Bogor, 18 Juli 2013

Ketua Pelaksana Kegiatan



(Rizal Eko Kurniawan)

NIM B04100035



Menyetujui  
Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Hewan

(drh. Agus Setiyono, MS. Ph.D, APVet)

NIP 196308101 988031 004

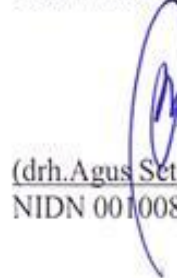


Wakil Rektor Bidang Akademik dan  
Kemahasiswaan Institut Pertanian Bogor

(Prof. Dr. Ir. Yonny Koesmaryono, MS.)

NIP 19581228 198503 1 003

Dosen Pendamping



(drh. Agus Setiyono, MS. Ph.D, APVet)

NIDN 0010086305

## ABSTRAK

Breast cancer is classified as second cause of death in Indonesia after cervix. Medical treatments like chemotherapy, surgery, or radiation is not preferable tend to causes undesirable effect. Consuming natural substance or herbal medicine to prevent cancer is preferable considering safety and treatment cost. Capsaicin (*trans*-8-methyl-*N*-vanilyllyl-6-nonenamide), is a unique alkaloid found primarily in the fruit *Capsicum* genus and is what provides a spicy flavor. Recent studies have shown that capsaicin has chemo preventive properties and mechanism against certain carcinogen and anticancer activity by inhibited angiogenesis and proliferated cells. The aim of this research was to evaluate effect capsaicin activity to inhibit angiogenesis and proliferated mice mammary carcinoma induced by DMBA (7,12-dimethylbenz(*a*) anthracene) gifted by per oral route. This study was divided into 4 group, K1 (negative group), K2(positive group), K3 (prevent tumor by capsaicin), and K4 (treatment tumor with capsaicin).Capsaicin for prevention were given before of DMBA initiation and the other group were given capsaicin after given of DMBA initiation 10mg/kg bw. The result indicated that capsaicin in K3 caused a significant prevention breast cancer by delay the progression of mammary tumor in experimental animal (mice) ( $p>0,05$ )  $1 \pm 2$  and inhibit mitotic cells ( $p>0,05$ )  $1,2 \pm 0,8$ .

Keywords: breast cancer, capsaicin, angiogenesis, mitotic cells

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atau segala limpahan kekuatan dan hidayah-Nya, sehingga kami menyelesaikan laporan akhir Program Kreativitas Mahasiswa yang berjudul “*Breast Cells Guard: Inhibisi Angiogenesis dan Proliferasi Sel Kanker Payudara dengan Fraksi Aktif Capsaicin*”. Shalawat dan salam tercurah pula kepada Rasulullah Muhammad SAW dan para sahabat. Teriring doa dan harap semoga Allah meridhoi usaha yang kami lakukan.

Laporan akhir ini bertujuan memberikan informasi mengenai suatu inovasi penggunaan fraksi aktif capsaicin dalam menghambat aktivitas angiogenesis dan proliferasi sel kanker secara peroral sehingga diharapkan dapat menangani kanker payudara .

Penulis mengucapkan terima kasih khususnya kepada drh. Agus Setiyono MS. Ph.D APVet sebagai dosen pembimbing, drh. Mawar Subangkit, yang banyak memberi bimbingan dan arahan kepada penulis dalam melaksanakan Program Kreativitas Mahasiswa dari awal sampai akhir. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu kelancaran pelaksanaan program ini.

Penulis berharap laporan akhir ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun bagi pembaca pada umumnya dan masyarakat Indonesia. Atas segala kekurangan, penulis mohon kebijaksanaan dari semua pihak untuk dapat memaafkannya.

Bogor, 18 Juli 2013

*Rizal Eko Kurniawan  
Andi Fitra Ardiansyah  
Metrizal Abdi Taufik  
Fitriah Idris*

## **BAB 1 PENDAHULUAN**

### **A. LATAR BELAKANG**

*American Cancer Society* mendefinisikan kanker sebagai penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel-sel abnormal yang tidak terkendali (Kaplan, Salis, dan Petterson, 1993). Sel kanker merupakan sel-sel berbahaya karena dapat menyebabkan kematian baik secara langsung maupun tidak langsung (Lazslo dalam Sarafino, 1998). Kanker menempati peringkat kedua penyakit mematikan setelah penyakit kardiovaskular dengan tingkat kematian 12% (*American Cancer Society* 2013). Menurut *American Study Cancer Society* kanker payudara adalah tumor ganas yang menyerang sel-sel payudara. Kanker ini banyak menyerang wanita, tetapi pria juga dapat menderita kanker payudara walaupun jarang terjadi. Kasus kanker payudara yang menyerang wanita pada tahun 2013 diperkirakan mencapai 232.340 dengan tingkat kematian 39.620 wanita (*American Cancer Society*, 2013). Kanker payudara merupakan penyakit kanker nomor dua terbanyak diderita oleh penduduk dunia (Morris dan Mitchel, 2008). Pengobatan penyakit kanker telah banyak dikembangkan. Namun, kemajuan yang signifikan terhadap perkembangan pengobatan hanya kurang dari setengah persen penderita kanker lokal (stadium awal) yang dapat dinyatakan sembuh dengan kemoterapi adjuvan. Sedangkan penderita kanker metastasis mengalami resisten terhadap kemoterapi (Gonzalez-Angulo *et al*, 2007). Selain itu, pengobatan sistemik kanker payudara telah menimbulkan toksisitas akut dan kronis pada penderita berupa kegagalan jantung kongestif, neuropathi, kemandulan, dan osteoporosis (Rock dan DeMichelle, 2003).

Banyak zat alami di alam yang memiliki sifat sebagai antioksidan dan bernilai potensial sebagai pencegah kanker bahkan obat terapi kanker (Thoennissen *et al*, 2010). Capsaicin (trans-8-metil-N-vanillyl-6-nonenamide), reseptor vanilloid agonist, adalah senyawa utama yang ditemukan dalam cabai genus *Capsicum* (Monsereenusorn *et al.*, 1982). Senyawa ini secara invitro memiliki efek antiproliferatif terhadap kanker prostat (Mori *et al*, 2006.; Sa 'nchez *et al.*, 2006), kanker usus besar (Kim *et al.*, 2004), kanker lambung (Lo *et al.*, 2005), kanker hati (Jung *et al.*, 2001) dan kanker leukemia (Ito *et al.*, 2004) tanpa menimbulkan efek samping signifikan pada sel-sel normal.

Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa capsaicin mampu menghambat proliferasi sel-sel kanker. Namun, metode yang digunakan pada penelitian sebelumnya menggunakan induksi intraperitoneal. Detail uji efektifitas capsaicin sebagai antikanker secara intragastrin (per oral) belum ditemukan.

### **B. PERUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang, permasalahan yang dapat dikaji yaitu:

1. Bagaimana pengaruh fraksi aktif Capsaicin terhadap angiogenesis sel kanker payudara pada mencit galur C3H?
2. Bagaimana pengaruh fraksi aktif Capsaicin terhadap proliferasi sel kanker payudara pada mencit galur C3H?

3. Bagaimana perbandingan efektivitas antara pemberian secara preventif dan kuratif sebagai inhibitor angiogenesis dan proliferasi pada sel kanker payudara?

### **C. TUJUAN PENELITIAN**

Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas fraksi aktif capsicin sebagai inhibitor angiogenesis dan proliferasi sel kanker payudara pada mencit galur C3H melalui intragastrin serta memberikan gambaran secara klinis jaringan *mammae* mencit (*Mus musculus*) sebagai gambaran histopatologinya.

### **D. LUARAN YANG DIHARAPKAN**

Dihasilkan bahan pengobatan penyakit kanker payudara dari fraksi aktif capsaicin sebagai terapi penyembuhan kanker payudara yang lebih aman dan terjangkau.

### **E. KEGUNAAN**

Masyarakat khususnya penderita kanker payudara dapat memanfaatkan fraksi aktif capsaicin sebagai obat kanker berbahan alami. Selain itu, sediaan ini diharapkan mampu menjadi obat yang terjangkau bagi seluruh lapisan masyarakat dan mengurangi dampak penggunaan obat kanker yang pada umumnya terbuat dari zat kimia sintesis.

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **A. KANKER PAYUDARA**

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling sering ditemui pada wanita. Kanker payudara adalah kanker yang terjadi pada jaringan payudara, biasanya pada duktus (yang mengalirkan susu ke puting) dan lobulus (kelenjar yang mengalirkan air susu) (National Cancer Institute). Tahun 2002 di seluruh dunia angka kejadian kanker payudara adalah 1.050.346 dengan 372.969 kasus kematian (Globocan, 2002). Berdasarkan sepuluh kanker primer pada wanita di Indonesia, kanker payudara juga menempati posisi kedua (17,77%) setelah kanker leher rahim (28,66%) (Tjindarbumi 1986).

### **B. CAPSAICIN**

Capsaicin merupakan senyawa kimia utama yang terdapat dalam cabai penyebab munculnya rasa pedas pada cabai (Anandakumar *et al.*, 2008). Capsaicin merupakan turunan senyawa fenilpropanoid (Govindarajan, 1991) yang memiliki aktifitas biologis yang tinggi. Capsaicin memiliki sifat sebagai antioksidan, *iron-binding*, dan efek *hypolipidemic* (Dairam *et al.*, 2008; Manjunatha and Srinivasan, 2007; Srinivasan *et al.*, 2004). Capsaicin memiliki efek fisiologis maupun farmakologis seperti meredakan rasa nyeri dan peradangan (Govindarajan *et al.*, 1991; Szallasi dan Blumberg, 1999; Sancho *et al.*, 2002).

Kemampuan capsaicin menghambat pertumbuhan sel-sel kanker terletak pada kemampuannya menginduksi terjadinya apoptosis, penangkapan pertumbuhan siklus sel, regulasi faktor ekspresi transkripsi, dan penghambatan terhadap *growth signal transduction pathways* (Chia-Han *et al.*, 2013).

### C. MENCIT

Mencit merupakan hewan laboratorium yang sangat populer untuk penelitian bidang biologi dan fisiologi. Hal ini dikarenakan mencit termasuk dalam kelompok mamalia yang memiliki kemiripan secara homolog dengan manusia. Mencit mudah dipelihara, dan memiliki siklus reproduksi yang cepat. Umur mencit berada pada kisaran 18-30 bulan dengan bobot badan pada jantan 20-40 gram dan betina 22-63 gram. Mencit galur C3H mempunyai warna abu-abu tua atau agouti. Mencit C3H memiliki insiden tumor mamari yang sangat tinggi karena mencit tersebut sensitif terhadap virus tumor kelenjar susu atau mouse mammary tummor viruses yang dapat dipindahkan pada keturunannya melalui air susu serta memiliki periode laten yang lebih singkat ketika diberi perlakuan induksi tumor mamari (Russo *et al*, 1989).

### D. DMBA

DMBA (7,12-dimetilbenz(α)antrasen) adalah salah satu senyawa karsinogen penyebab kanker. DMBA sudah banyak dipakai sebagai senyawa karsinogen dalam berbagai penelitian sebelumnya untuk menginduksi kanker payudara tikus (Anderson *et al.*, 1999). Mekanisme aktivasi DMBA melibatkan enzim sitokrom P-450 dan atau peroksidase menjadi intermediate reaktif yang dapat merusak DNA yaitu terbentuknya epoksid dihidrodiol (Melendez-Colon *et al.*, 1999). Penelitian yang dilakukan oleh Singletary *et al* (1997) telah membuktikan bahwa DMBA mampu menginduksi terjadinya tumor pada kelenjar mammae tikus betina.

## BAB III METODE PENELITIAN

### A. ALAT DAN BAHAN

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang, spoit, mikroskop, timbangan, tempat minum mencit, serbuk gergaji, sonde lambung, dan alat bedah minor. Bahan yang digunakan adalah capcaisin, pakan mencit, DMBA, NaCl fisiologis, alkohol 70%, BNF, xylazine, mencit, obat cacing, obat antiprotozoa dan antibiotika.

### B. PROSEDUR KERJA

Mencit galur C3H sebanyak 20 ekor dikelompokkan dalam empat kelompok, tiap kelompok terdiri dari lima ekor mencit. Masing-masing kelompok disebut K1, K2, K3, dan K4.

1. Kelompok I merupakan variabel kontrol negatif. Kelompok ini tidak diinduksi kanker dan tidak diberi capsaicin.
2. Kelompok II merupakan variabel kontrol positif. Kelompok ini diperlakukan dengan induksi kanker tanpa injeksi capsaicin.
3. Kelompok III merupakan kelompok pencegahan (preventif). Kelompok ini diberi capsaicin terlebih dahulu kemudian diinduksi kanker.
4. Kelompok IV merupakan kelompok kuratif. Kelompok ini diinduksi kanker terlebih dahulu kemudian diberi capsaicin.

Tahapan kerja penelitian adalah sebagai berikut :

a) Aklimatisasi Mencit

Mencit diaklimatisasi selama 7 hari untuk menyamakan aktivitas, adaptasi kandang dan pemberian pakan. Selama masa aklimatisasi, tiap mencit diberikan anthelmentik, antibiotik, dan antiprotozoa. Obat tersebut diberikan dengan melarutkan dalam air minum mencit.

b) Pemberian Fraksi Aktif Capsaicin pada K3

Mencit K3 diberikan capsaicin seminggu sebelum induksi karsinogen. Dosis yang digunakan adalah 10 mg/kg BB yang diberikan secara intragastrin selama 14 hari dengan interval pemberian dua hari sekali.

c) Induksi Karsinogen

Karsinogen yang digunakan adalah DMBA yang diberikan secara intraperitoneal. Dosis DMBA yang digunakan 10 mg/kg BB dengan pemberian dua kali pada mencit K2, K3, dan K4.

d) Pemberian Fraksi Aktif Capsaicin pada K3 dan K4

Setelah mencit diinjeksi DMBA, K3 dan K4 diberikan capsaicin secara intragastrin dengan dosis 10 mg/kg BB dengan interval dua hari sekali.

e) Pengamatan Gejala Klinis

Selama masa pemberian capsaicin dan injeksi DMBA, mencit diamati perubahan morfologi mammae, termasuk gejala klinis meliputi temperatur tubuh, diare, dan rambut berdiri.

f) Pengambilan Jaringan Mammae

Pada akhir pengamatan, semua kelompok mencit dieuthanasia dan kemudian kelenjar mammae dikeluarkan dari tubuh. Jaringan tersebut kemudian direndam dalam larutan *buffer normal formalin* (BNF) untuk dibuat sediaan histopatologi.

g) Pembuatan Sediaan dan Preparat Histopat

Jaringan mammae yang telah direndam dalam BNF kemudian dipotong dan dimasukkan ke dalam tissue basket. Potongan jaringan tersebut kemudian direndam dalam paravin cair. Setelah paravin mengeras, dilakukan pemotongan jaringan dengan mikrotom agar terbentuk jaringan yang sangat tipis yang siap ditempelkan pada kaca preparat. Kaca preparat yang telah ditempel jaringan yang tipis kemudian diinkubasi dalam inkubator 50°C selama 24 jam. Setelah tertempel sempurna, preparat kemudian diwarnai dengan Hematoksin Eosin.

h) Pengamatan Preparat dan Analisis Data

Preparat yang telah terwarnai HE kemudian diamati dengan mikroskop perbesaran 10x10 hingga 10x40. Parameter yang diamati diantaranya indeks mitosis, jumlah epitel menumpuk, penyempitan lumen, dan sel radang.



## **BAB IV PELAKSANAAN PROGRAM**

### **A. WAKTU DAN TEMPAT**

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Histopatologi dan Laboratorium Diagnostik Bagian Patologi, Departemen Klinik, Reproduksi dan Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor. Mulai pada bulan Maret sampai Juni 2013.

### **B. TAHAPAN PELAKSANAAN**

#### **Aklimatisasi Mencit**

Mencit diaklimatisasi selama 7 hari untuk menyamakan aktivitas, adaptasi kandang dan pemberian pakan.

#### **Pemberian Fraksi Aktif Capsaicin pada K3**

Mencit K3 diberikan capsaicin seminggu sebelum induksi karsinogen. Dosis yang digunakan adalah 10 mg/kg BB yang diberikan secara intragastrin selama 14 hari dengan interval pemberian dua hari sekali.

#### **Induksi Karsinogen**

Dosis DMBA yang digunakan 10 mg/kg BB dengan pemberian dua kali pada mencit K2, K3, dan K4.

#### **Pemberian Fraksi Aktif Capsaicin pada K3 dan K4**

K3 dan K4 diberikan capsaicin secara intragastrin dengan dosis 10 mg/kg BB dengan interval dua hari sekali.

#### **Pengamatan Gejala Klinis**

Dilakukan setiap hari sejak induksi DMBA

#### **Pengambilan Jaringan Mammae**

Pada akhir pengamatan, semua kelompok mencit dieuthanasia dan kemudian kelenjar mammae dikeluarkan dari tubuh.

#### **Pembuatan Sediaan dan Preparat Histopatologi dan Pengamatan Histopatologi**

Preparat yang telah terwarnai HE kemudian diamati dengan mikroskop cahaya dengan perbesaran 10x10 hingga 10x40.

#### **Analisis Data**

Data yang telah diperoleh dianalisis dan diuji dengan metode statistik ANOVA dengan  $\alpha$  pada 0,05 dilanjutkan metoda Duncan.

### **C. RANCANGAN DAN REALISASI BIAYA**

<b>Nama alat/bahan</b>	<b>Jumlah satuan</b>	<b>Harga satuan (Rp)</b>	<b>Jumlah harga (Rp)</b>
Mencit galur C3H	23 ekor	100.000	2.300.000
Pakan mencit	10 kg	6.000	60.000
Duplikat kunci kandang	4 buah	5.000	20.000

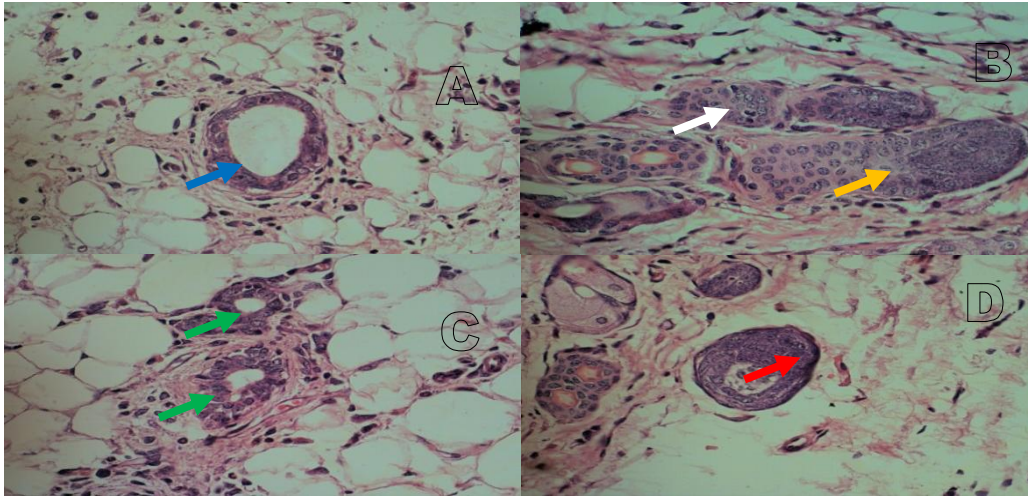
Botol minum menci	4 buah	4.150	16.600
Serbuk gergaji	6 bungkus	8.000	48.000
Spuid 3 cc	50 buah	2.000	100.000
Alat tulis	1 paket	100.000	100.000
Fraksi aktif capsaicin	125 mg	6.000.000	3.000.000
Glove	10	1.500	15.000
Masker	8	1.000	8.000
Pembuatan Preparat Histopat	20	80.000	1.600.000
Alkohol 70 %	1 botol	25.000	25.000
BNF	2 Liter	6.000	12.000
DMBA	0,1 gr	4.000.000	400.000
Obat Cacing	1 Tablet	20.000	20.000
Veet	1 buah	12.000	12.000
Obat Antiprotozoa	1 tablet	20.000	20.000
Anti Biotik	1 tablet	5.000	5.000
Dokumentasi			200.000
Transportasi	4 orang	100.000	400.000
Total			8.361.600

## **BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN**

Capsaicin merupakan salah satu karakter biokimia cabai yang berperan dalam menentukan rasa pedas. Kadar capsaicin beberapa galur cabai berkisar antara 212,285 ppm sampai dengan 1.310,035 ppm. Parameter yang diamati dalam penelitian ini diantaranya adalah jumlah tumpukan epitel, indeks mitosis epitel, penyempitan lumen, metastasis sel tulang rawan, serta keberadaan sel-sel radang. Keberadaan kanker ditandai dengan adanya aktivitas mitosis sel yang berlebihan dan tidak terkontrol. Mitosis sel yang berlebihan pada jaringan mammae menci menyebabkan terbentuknya tumpukan lapisan epitel abnormal. Tumpukan sel epitel yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya penyempitan lumen kelenjar. Kanker ganas ditandai dengan munculnya metastasis sel tulang rawan yang dapat menimbulkan pengerasan pada jaringan.

Berdasarkan hasil penelitian, K1 merupakan kelompok kontrol negatif dengan gambaran histologi jaringan mammae normal. K2 merupakan kelompok perlakuan kontrol positif dengan gambaran histopatologi positif kanker. Jaringan mammae menci kelompok K2 mengalami mitosis sel berlebihan, penyempitan lumen kelenjar, dan tumpukan lapis epitel yang berlebihan. K3 merupakan kelompok menci perlakuan preventif (pencegahan). Gambaran histopatologi K3 ditemukan mitosis sel, keberadaan sel radang, dan tumpukan lapis epitel. K4 merupakan kelompok menci kuratif (pengobatan). Gambaran histopatologi K4

ditemukan aktivitas mitosis sel, keberadaan sel radang, penyempitan lumen, dan tumpukan lapis epitel.



Gambar 1 Gambaran histopatologi ujung kelenjar mammae kontrol (-) (A), kontrol (+) (B), perlakuan preventif (C), dan perlakuan kuratif (D). Lapis epitel normal sebaris (panah biru), lapis epitel bertumpuk (panah merah), lumen ujung kelenjar (panah hijau), sel mitosis (panah oranye), sel radang (panah putih). Pembesaran 400X.

Tabel 1 Jumlah tumpukan lapis epitel pada ujung kelenjar mammae pada setiap kelompok percobaan.

Kelompok	Tumpukan lapis epitel					Rataan
	Mencit 1	Mencit 2	Mencit 3	Mencit 4	Mencit 5	
K1 (kontrol -)	0	1	0	0	1	0,4
K2 (kontrol +)	4	4	4	3	4	3,8
K3 (preventif)	1	1	0	1	2	1*
K4 (kuratif)	2	2	1	2	2	1,8

Keterangan: (\*) = berbeda nyata pada taraf  $\alpha < 0,05$  dengan K2

Tabel 2 Jumlah ratahan sel mitosis pada jaringan mammae

Kelompok	Indeks Mitosis Sel					Rataan
	Mencit 1	Mencit 2	Mencit 3	Mencit 4	Mencit 5	
K1 (kontrol -)	0	0	0	2	0	0,4
K2 (kontrol +)	3	3	6	3	2	3,4
K3 (preventif)	1	1	1	2	1	1,2*
K4 (kuratif)	2	1	2	1	1	1,4

Keterangan: (\*) = berbeda nyata pada taraf  $\alpha < 0,05$  dengan K2

Tabel 3 Data penyempitan lumen ujung kelenjar, metastasis tulang rawan dan keberadaan sel radang

Kelompok	Mencit 1	Mencit 2	Mencit 3	Mencit 4	Mencit 5
	Penyempitan lumen ujung kelenjar				
K1 (kontrol -)	-	-	-	-	-

K2 (kontrol +)	+	+	+	+	+
K3 (preventif)	-	+	-	-	-
K4 (kuratif)	-	+	-	-	-
Metastasis tulang rawan					
K1 (kontrol -)	-	-	-	-	-
K2 (kontrol +)	-	-	-	-	-
K3 (preventif)	-	-	-	-	-
K4 (kuratif)	-	-	-	-	-
Keberadaan sel radang					
K1 (kontrol -)		+	-	+	+
K2 (kontrol +)		+++	++	+++	+++
K3 (preventif)		++	++	++	++
K4 (kuratif)		++	++	++	++

Tabel 4 Gejala Klinis

Parameter	Kelompok			
	K1	K2	K3	K4
Diare	-	-	-	-
Rambut Berdiri	-	-	-	-
Rataan Temperatur Tubuh	36,73	36,66	36,76	36,84
Rataan Bobot Badan	21,35	21,67	23,54	21,48

Berdasarkan hasil uji statistik (ANOVA dan Duncan) menunjukkan bahwa K3 memiliki perbedaan yang nyata dengan K2 pada parameter indeks mitosis sel dan tumpukan lapis epitel. K3 sebagai kelompok preventif (pencegahan), menunjukkan adanya aktivitas penghambatan/inhibisi capsaicin terhadap mitosis sel kanker mammae. Hal tersebut ditandai dengan rendahnya pertumbuhan mitosis sel K3 dibandingkan K2. Selain inhibisi terhadap mitosis, capsaicin juga menginduksi terjadinya apoptosis (program kematian) sel. Apoptosis sel secara histopatologi ditandai dengan hilangnya inti sel (karyolysis) dan mengecilnya inti sel (karyorexis) sehingga terbentuk badan-badan sel. Efektifitas capsaicin terhadap sel-sel kanker juga terjadi pada inhibisi terhadap pembentukan kapiler-kapiler baru (angiogenesis). Sel-sel kanker mampu membentuk kapiler baru untuk mencukupi kebutuhan energi melalui darah. Capsaicin mampu menghambat pembentukan kapiler baru sehingga aliran darah terhadap jaringan kanker mammae tidak mencukupi kebutuhan. Hal tersebut menyebabkan kematian sel kanker karena kekurangan energi. Uji statistik menyimpulkan tidak terdapat perbedaan yang nyata antara K1 (sel normal) dengan K3. Dengan demikian capsaicin terbukti mampu mencegah dan menghambat terbentuknya sel-sel kanker mamme (payudara) mencit. Uji statistik antara K4 (kuratif/pengobatan) dengan K2 tidak menunjukkan perbedaan yang nyata pada parameter indeks mitosis sel dan tumpukan lapis epitel. Aktivitas inhibisi oleh capsaicin terhadap mitosis sel K4 tidak signifikan dibandingkan K3 sehingga terbentuk tumpukan lapis epitel yang lebih tinggi dibandingkan K3 tetapi lebih rendah dari K2.

Capsaicin sebagai kuratif dapat menimbulkan induksi terhadap apoptosis sel, ditandai dengan keberadaan sel-sel mammae yang mengalami pengecilan inti sel. Namun, apoptosis sel pada K4 belum mampu menurunkan jumlah mitosis sel dan tumpukan epitel secara signifikan. Hal tersebut disebabkan waktu paparan capsaicin pada K4 yang lebih singkat.

Capsaicin sebagai kemipreventif kanker payudara yang diberikan per oral tidak mempengaruhi gejala klinis mencit. Pemberian capsaicin selama terapi antikanker tidak menunjukkan perbedaan yang nyata pada temperatur tubuh mencit. Capsaicin juga tidak menimbulkan gangguan pencernaan berupa indigesti, konstipasi, maupun diare. Pertumbuhan bobot tubuh mencit dan temperatur tubuh selama masa percobaan tidak menunjukkan perbedaan yang nyata antara K1 dengan kelompok perlakuan capsaicin (K3 dan K4)

## **BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN**

### **A. Kesimpulan**

Kanker merupakan abnormalitas pertumbuhan sel berupa proliferasi yang tidak terkontrol. Kanker payudara merupakan kelainan pada jaringan payudara yang ditandai dengan adanya pertumbuhan jaringan mammae yang tidak terkontrol. Capsaicin secara invitro terbukti mampu menghambat proliferasi sel kanker payudara. Pemberian intragastrin sebagai kemipreventif membuktikan bahwa capsaicin mampu menghambat proliferasi sel pada selang kepercayaan 95% tanpa menimbulkan efek samping berupa demam dan diare.

### **B. Saran**

Kemampuan capsaicin menghambat mitosis sel, angiogenesis, dan induksi apoptosis terhadap kerusakan sel dapat digunakan sebagai terapi antikanker payudara. Penulis menyarankan penggunaan capsaicin sebagai herbal antikanker yang efektif sebagai kemopreventif. Penelitian lanjutan dibutuhkan untuk mengkaji efek toksisitas capsaicin terhadap metabolisme hati dan organ lain, serta pengaruhnya terhadap organ saluran pencernaan.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- American Cancer Society [ACS]. 2013. *Key Statistic for Breast Cancer*. 18 Juli 2013 [Terhubung Berkala] <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/>
- Anandakumar P, Kamaraj S, Jagan, S, Ramakrishnan G, Vinodhkumar R, and Devaki T. 2008. Capsaicin modulates pulmonary antioxidant defense system during benzo(a)pyrene-induced lung cancer in Swiss albino mice. *Phytotherapy Research* **22**(4): 529–533.
- Anderson, L. E *et al.* 1999. Effect of 13 weeks Magnetic Fields Exposure on DMBA-Initiated Mammary Gland Carcinomas in Female Sprague-Dawley Rats. *Carcinogenesis* **20**(8): 1615-1620

- Chia-Han Lin, Wei-Cheng Lu, Che-Wei Wang, Ya-Chi Chan and Mu-Kuan Chen. 2013. Capsaicin induces cell cycle arrest and apoptosis in human KB cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **13** : 1472-6882
- Dairam A, Fogel R, Daya S, and Limson JL . 2008. Antioxidant and iron-binding properties of curcumin, capsaicin, and S-allylcysteine reduce oxidative stress in rat brain homogenate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **56**(9): 3350–3356.
- Globocan. 2002: *Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide*. IARC CancerBase No.5, version 2.0. Lyon : IARCPress.
- Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. 2007. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol* **608**: 1–22.
- Govindarajan VS, Sathyanarayana MN. 1991. Capsicum--production, technology, chemistry, and quality. Part V. Impact on physiology, pharmacology, nutrition, and metabolism; structure, pungency, pain, and desensitization sequences. *Crit Rev Food Sci Nutr.* **29** (6) : 435-474.
- Ito K, Nakazato T, Yamato K, Miyakawa Y, Yamada T, Hozumi N *et al.* 2004. Induction of apoptosis in leukemic cells by homovanillic acid derivative, capsaicin, through oxidative stress: implication of phosphorylation of p53 at Ser-15 residue by reactive oxygen species. *Cancer Res* **64**: 1071–1078.
- Jung MY, Kang HJ, Moon A. 2001. Capsaicin-induced apoptosis in SK-Hep-1 hepatocarcinoma cells involves Bcl-2 downregulation and capsase-3 activation. *Cancer Lett* **165**: 139–145.
- Kaplan, R. M., Sallis, J. F., & Patterson, T. L. 1993. *Health and Human Behavior*. USA: McGraw-Hill, Inc.
- Kim CS, Park WH, Park JY, Kang JH, Kim MO, Kawada T *et al.* 2004. Capsaicin, a spicy component of hot pepper, induces apoptosis by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma in HT-29 human colon cancer cells. *J Med Food* **7**: 267–273.
- Lee YS, Nam DH, and Kim JA. 2000. Induction of apoptosis by capsaicin in A172 human glioblastoma cellss. *Cancer Lett* **161**:121–130.
- Lee YS, Kang YS, Lee JS, Nicolova S, and Kim JA. 2004. Involvement of NADPH oxidase-mediated generation of reactive oxygen species in the apoptotic cells death by capsaicin in HepG2 human hepatoma cellss. *Free Radic Res* **38**:405–412.
- Lo YC, Yang YC, Wu IC, Kuo FC, Liu CM, Wang HW *et al.* 2005. Capsaicin-induced cell death in a human gastric adenocarcinoma cell line. *World J Gastroenterol* **11**: 6254–6257.
- Manjunatha H, Srinivasan K . 2007. Hypolipidemic and antioxidant effects of dietary curcumin and capsaicin in induced hypercholesterolemic rats. *Lipids* **42**(12): 1133–1142.

- Melendez-Colon V., Luch A., Seidel A., and Baird W. M. 1999. Cancer Initiation by Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Results from Formation of Stable DNA Adducts rather than Apurinic Sites. *Carcinogenesis* **20**(10): 1885-1891
- Monserenusorn Y, Kongsamut S, Pezella PD. 1982. Capsaicin: a literature survey. *Crit Rev Toxicol* **10**: 321–339.
- Mori A, Lehmann S, O’Kelly J, Kumagai T, Desmond JC, Pervan M *et al.* 2006. Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen independent, p53 mutant prostate cancer cells. *Cancer Res* **66**: 3222–3229.
- Morris GJ, Mitchell EP. 2008. Higher incidence of aggressive breast cancers in African-American women: a review. *J Natl Med Assoc* **100**: 698–702.
- Rock E, DeMichele A. 2003. Nutritional approaches to late toxicities of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors. *J Nutr* **133**: 3785–3793.
- Russo J, Russo IH, Zwieten MJ, Rofers AE, dan Gusterson BA. 1989. Classification of Neoplastic and Nonneoplastic Lesions of The Rat Mammary Gland. *Neoplasia* : 275-304
- Sa´nchez AM, Sa´nchez MG, Malagarie-Cazenave S, Olea N, Di´az-Laviada I. 2006. Induction of apoptosis in prostate tumor PC-3 cells and inhibition of xenograft prostate tumor growth by the vanilloid capsaicin. *Apoptosis* **11**: 89–99.
- Sancho R, Lucena C, Macho A, Calzado MA, Blanco-Molina M, Minassi A, Appendino G, Mu˜noz E. 2002. Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF-kappaB activation and is a potent antiinflammatory compound in vivo. *Eur J Immunol.* **32**:1753–1763.
- Sarafino, E. P. 1998. *Health Psychology: Biopsychological Interactions (3rd ed.)* New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Singletary K., Macdonald C., and Wallig M. 1997. The Plasticizer Benzyl Butyl Phtalate (BBP) Inhibits 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-induced rat Mammary DNA Adduct Formation and Tumorigenesis. *Carsinogenesis* **18** (8) 1669-1673.
- Srinivasan K, Sambaiah K, and Chandrasekhara N. 2004. Spices as beneficial hypolipidemic food adjuncts: a review. *Food Reviews International* **20**: 187–220.
- Szallasi A, Blumberg PM. 1991. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* **51**:159–212.
- Thoennissen NH *et al.* 2010. Capsaicin causes cell-cycle arrest and apoptosis in ER-positive and negative breast cancer cells by modulating the EGFR/HER-2 pathway. *Oncogene* **29** : 285-296.
- Tuoya, Baba N, Shimoishi Y, Murata Y, Tada M, Koseki M, and Takahata K. 2006. Apoptosis induction by dohevanil, a DHA substitutive analog of capsaicin, in MCF-7 cellss. *Life Sci* **78**:1515–1519.