

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi Organ Paru

Paru adalah organ berbentuk piramid seperti spons dan berisi udara yang terletak di rongga toraks. Paru merupakan jalinan atau susunan bronkus, bronkiolus, bronkiolus respiratori, alveoli, sirkulasi paru, saraf, dan sistem limfatik. Paru adalah alat pernapasan utama yang merupakan organ berbentuk kerucut apeks di atas dan sedikit lebih tinggi dari klavikula di dalam dasar leher (Sloane, 2003).

Paru dibagi menjadi beberapa lobus oleh fisura. Paru kanan dibagi menjadi 3 lobus oleh 2 fisura, sedangkan paru kiri terbagi 2 lobus oleh 1 fisura. Paru memiliki hilus paru yang dibentuk oleh arteri pulmonalis, vena pulmonalis, bronkus, arteri bronkialis, vena bronkialis, pembuluh limfe, persarafan, dan kelenjar limfe (Moore *et al*, 2009).

Paru dibungkus oleh membran serosa yang disebut pleura. Pleura yang melapisi rongga dada disebut pleura parietalis. Pleura yang menyelubungi paru disebut pleura visceralis. Di antara pleura parietalis dan pleura visceralis terdapat suatu lapisan tipis cairan pleura yang berfungsi untuk memudahkan permukaan bergerak selama pernapasan dan untuk mencegah pemisahan thoraks dan paru (Price dan Wilson, 1995).

B. Struktur Histologi Paru

1. Bronkiolus Intrapulmonal

Bronkus intrapulmonal biasanya dikenali dari adanya beberapa lempeng tulang rawan yang letaknya berdekatan. Epitelnya adalah epitel bertingkat semu silindris bersilia dengan sel goblet. Sel goblet adalah sel penghasil lendir, berbentuk mirip piala. Sisa dindingnya terdiri dari lamina propria tipis, selapis tipis otot polos, submukosa dengan kelenjar bronkial, lempeng tulang rawan hialin, dan adventisia (Eroschenko, 2003).

2. Bronkiolus

Bronkiolus merupakan segmen saluran konduksi yang terdapat di dalam lobulus paru. Bronkiolus tidak mempunyai tulang rawan maupun kelenjar dalam mukosanya tetapi rongganya masih mempunyai silia dan di bagian ujung mempunyai epitelium berbentuk kubus bersilia. Selain silia, bronkiolus juga menghasilkan mukus yang berfungsi sebagai pembersih udara. Epitelnya adalah epitel bertingkat semu silindris bersilia dengan sel goblet (kadang-kadang). Mukosanya berlipat dan otot polos yang mengelilingi lumennya relatif banyak (Eroschenko, 2003).

3. Bronkiolus Terminalis

Bronkiolus terminalis merupakan bagian konduksi saluran napas terkecil yang menampakkan mukosa berombak dengan epitel silindris bersilia dan sudah tidak dijumpai lagi sel goblet. Lamina propria tipis, selapis otot polos yang berkembang baik, dan masih ada adventisia. Pada bronkiolus terminalis terdapat sel kuboid tanpa silia, yang disebut sel clara. Fungsi sel ini adalah mensekresi surfaktan (Eroschenko, 2003).

4. Bronkiolus Respiratorius

Setiap bronkiolus terminalis bercabang menjadi dua atau lebih bronkiolus respiratorius yang berfungsi sebagai peralihan antara bagian konduksi dan bagian respirasi dari sistem pernapasan. Bronkiolus respiratorius langsung berhubungan dengan duktus alveolaris dan alveoli. Epitel pada bronkiolus ini adalah selapis silindris rendah atau kuboid dan dapat bersilia di bagian proksimal. Sedikit jaringan ikat menunjang lapisan otot polos, serat elastin lamina propria, dan pembuluh darah yang menyertainya. Setiap alveolus terdapat pada dinding bronkus respiratorius berupa kantung-kantung kecil. Jumlah alveoli makin bertambah ke arah distal. Epitel dan otot polos pada bronkiolus respiratorius distal tampak sebagai daerah terputus-putus dan kecil di muara alveoli (Eroschenko, 2003).

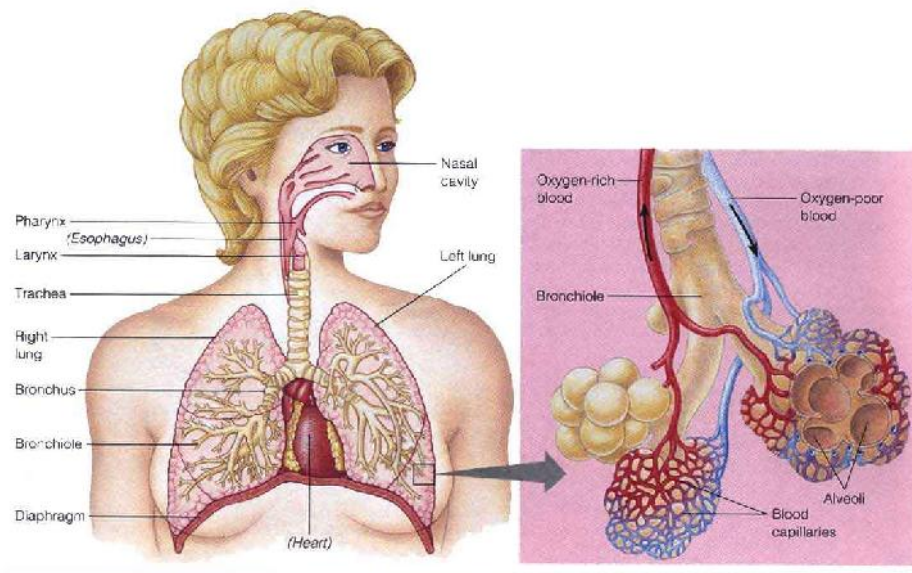
5. Duktus Alveolaris

Bagian terminal setiap bronkiolus respiratorius bercabang menjadi beberapa duktus alveolaris. Dinding duktus alveolaris biasanya dibentuk oleh sederetan alveoli yang saling bersebelahan (Eroschenko, 2003).

6. Alveolus

Jumlah alveolus (Gambar 1) mencapai 300 juta buah. Dengan adanya alveolus, luas permukaan seluruh alveolus diperkirakan mencapai 100 kali lebih luas daripada luas permukaan tubuh. Dinding alveolus mengandung kapiler darah yang memungkinkan terjadinya difusi gas. Alveoli dilapisi selapis sel alveolar gepeng dan sangat tipis (sel alveolar tipe I). Sel ini letaknya rapat pada endotel pelapis kapiler dan membentuk sawar udara-darah untuk respirasi. Sel alveolar tipe I merupakan lapisan tipis yang

menyebarkan menutupi lebih dari 90 % daerah permukaan paru. Selain itu, alveoli juga mengandung sel alveolar besar (sel alveolar tipe II). Sel ini menghasilkan produk kaya fosfolipid, yang disebut surfaktan. Surfaktan menutupi permukaan sel alveolar, membasahinya, dan menurunkan tegangan permukaan alveolar. Makrofag alveolar terdapat di dalam jaringan ikat septa interalveolar dan di dalam alveoli. Di dalam septa interalveolar juga terdapat banyak kapiler darah, arteri dan vena pulmonalis, duktus limfatik, dan saraf (Eroschenko, 2003).



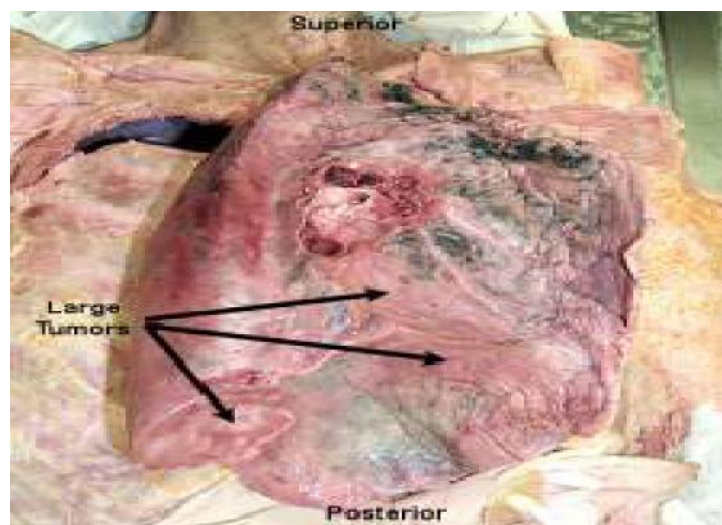
Gambar 1. Struktur Alveolus pada Paru-Paru (Campbell *et al*, 1999)

C. Definisi Kanker Paru

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang disebabkan oleh karsinogen dan secara genetik telah mengalami perubahan permanen melalui proses karsinogenesis. Karsinogenesis terjadi melalui tahap-tahap yang kompleks yaitu: inisiasi, promosi dan progresif. Sumber karsinogen dapat berupa

xenobiotik melalui makanan, kelebihan paparan sinar UV, hormon dan mikroorganisme seperti virus dan parasit (Cerutti *et al*, 1994).

Tumor paru dapat berupa maligna atau benigna. Tumor maligna yang timbul di dalam paru dapat merupakan metastasis dari tumor primer dimanapun di dalam tubuh. Tumor paru metastatik terjadi karena aliran darah membawa sel kanker yang bebas dari kanker primer di dalam tubuh ke paru. Tumor (Gambar 2) tumbuh di dalam dan di antara alveolus dan bronchi, yang kemudian mendorong pertumbuhan alveolus dan bronchi secara bersamaan. Proses ini dapat terjadi selama waktu yang lama dan menyebabkan beberapa gejala atau tidak sama sekali. Banyak tumor dada timbul dari epitelium bronkial. Adenoma bronkial adalah tumor yang tumbuh lambat, biasanya berupa benigna tetapi menimbulkan gejala perdarahan dan obstruksi bronkial. Karsinoma bronkogenik adalah tumor maligna yang timbul dari bronkus, seperti epidermoid yang terletak dalam bronchi besar yang timbul jauh di luar paru (Suyono, 2007).



Gambar 2. Organ Paru-Paru dengan Kanker (Greene *et al*, 2002).

Kanker paru adalah tumor berbahaya yang tumbuh di paru, sebagian besar kanker paru berasal dari sel-sel di dalam paru tapi dapat juga berasal dari bagian tubuh lain yang terkena kanker. Kanker paru juga dikenal sebagai suatu *bronchogenic carcinomas*. Penyakit kanker paru-paru adalah penyakit yang diakibatkan adanya pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali dalam jaringan paru. Penyakit ini biasanya akan mengganggu penapasan pada penderitanya. Penyebab utamanya dipicu oleh kebiasaan merokok. Semakin banyak rokok yang dihisap, semakin besar pula risiko untuk menderita kanker paru-paru. Gejala penyakit kanker paru-paru biasanya berupa batuk. Sedangkan gejala yang lainnya tidak terlalu terlihat, sehingga kebanyakan penderita kanker paru yang mencari bantuan medis telah berada dalam stadium lanjut (Bustan, 2007).

D. Sitologi Kanker Paru

Menurut Diananda (2007), terdapat empat macam sitologi kanker paru, yaitu :

1. Karsinoma Sel Skuamosa

Karsinoma sel skuamosa adalah tumor epitel ganas yang menunjukkan keratinisasi skuamosa dan keratinisasi intraselular dengan/tanpa *intercellular bridges*, yang berasal dari epitel bronkus. Sinonimnya adalah karsinoma epidermoid. Pada umumnya karsinoma sel skuamosa ini berada sentral di bronkus utama, bronkus lobar atau segmental. Tidak jarang karsinoma sel skuamosa memiliki kavitas (rongga parenkim pada dinding paru dan isinya).

Manifestasi sitologi dari karsinoma sel skuamosa bergantung pada derajat diferensiasi histologi dan jenis sampelnya. Pada latar belakang nekrosis dan debris seluler, sel tumor yang besar menunjukkan inti (nukleus) hiperkromatik yang ireguler dan terletak di tengah, dengan satu atau lebih nukleolus dan sitoplasma yang sedikit. Sel tumor biasanya terisolasi dan dapat menunjukkan bentuk *bizarre*, seperti bentuk *spindle* dan *tadpole*. Sel-sel tampak dalam bentuk agregat yang kohesif, biasanya bentuk datar dengan nukleus yang panjang atau spindel. Pada karsinoma sel skuamosa yang berdiferensiasi baik, sitoplasma yang berkeratin tampak seperti *robin's egg blue* pada pewarnaan Romanowsky, sedangkan dengan pewarnaan Papanicolaou, tampak berwarna *orange* atau kuning. Pada sampel yang eksfoliatif, lebih dominan sel-sel berasal dari permukaan tumor dan tampak sebagai sel yang mengalami keratinisasi sitoplasma prominen dan nukleus piknotik yang gelap. Sebaliknya, pada sikatan bronkus, sel-sel berasal dari lapisan yang lebih dalam, menunjukkan jauh lebih banyak agregat yang kohesif.

2. Adenokarsinoma

Adenokarsinoma adalah suatu tumor epitel ganas dengan diferensiasi glandular atau produksi mukus, papiler, bronkioloalveolar, atau solid dengan mukus, atau campuran dari bentuk-bentuk tersebut.

Adenokarsinoma biasanya berada di perifer. Klasifikasi WHO membagi tumor ini menjadi tipe asinar atau papilar, walaupun dalam praktiknya kedua tipe ini bisa didapatkan bersamaan dalam satu tumor. Klasifikasi WHO juga meliputi karsinoma bronkioloalveolar sebagai tipe

adenokarsinoma. Penelitian dengan mikroskop elektronik menunjukkan bahwa tumor ini berasal dari sel epitel pada atau lebih distal dari bronkiolus terminalis. Diagnosis adenokarsinoma secara sitologi berdasarkan pada gabungan sitomorfologi sel secara individual dan tampilan kelompok-kelompok sel. Sel adenokarsinoma bisa sendiri atau tersusun dalam morula tiga dimensi, yaitu ; asinus, pseudopapila, papilla sejati dengan inti fibrovaskular, dengan/tanpa potongan sel. Batas kelompok sel tegas dan khas dengan volume sitoplasma bervariasi tetapi biasanya relatif sedikit. Nukleus biasanya tunggal, eksentrik dan berbentuk bulat sampai oval dengan kontur yang relatif halus dan sedikit ireguler. Pada kebanyakan tumor, nukleolus dominan dan secara khas bersifat tunggal, makronukleolus, bervariasi mulai dari halus sampai bulat ireguler.

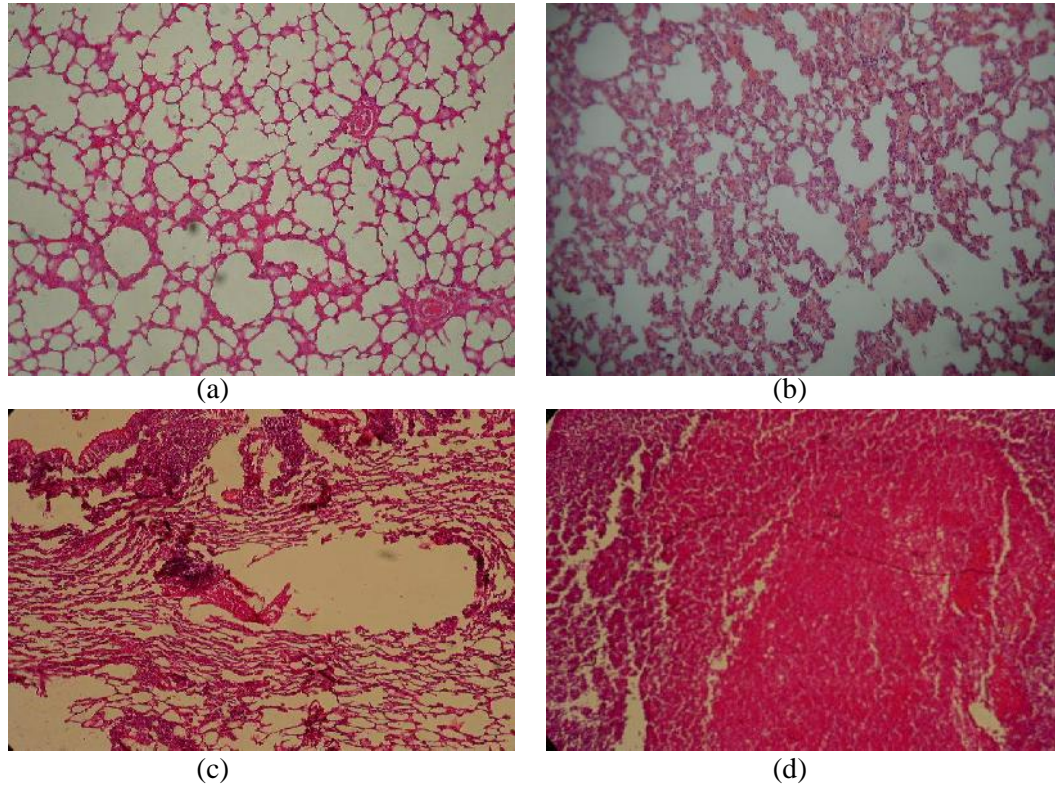
3. Karsinoma Sel Besar

Karsinoma sel besar adalah kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang tidak berdiferensiasi, yang tidak menunjukkan gambaran karsinoma sel kecil dan glandular atau diferensiasi skuamosa. Karsinoma sel besar sebelumnya disebut karsinoma anaplastik sel besar dan karsinoma sel besar tidak berdiferensiasi. Umumnya karsinoma sel besar tidak memiliki penampakan sitologi yang spesifik. Nukleolus umumnya dominan. Sitoplasma basofilik, biasanya memiliki sitoplasma yang berukuran besar. Karsinoma basaloid pada sediaan apusan terdiri dari sel tumor dan agregasi kohesif. Sel tumor berbentuk spindle dan memiliki nukleus besar soliter dengan nukleolus yang besar, serta bercampur dengan sejumlah

limfosit kecil. *Clear cell carcinoma* terdiri dari sel-sel bulat yang besar dengan sitoplasma yang terang.

4. Karsinoma Sel Kecil

Karsinoma sel kecil adalah suatu tumor epitel ganas yang terdiri dari sel-sel kecil dengan sitoplasma yang jarang, batas sel yang tidak tegas, kromatin inti bergranular halus, dan nukleolus tidak ada. Sel-sel berbentuk bulat, oval dan spindle. *Nuclear molding* prominen. Secara tipikal nekrosis bersifat luas dan jumlah mitotik banyak. Karsinoma sel kecil berkisar 20-25% dari kasus kanker paru dan berasal dari bronkus sentral. Karsinoma sel kecil berkembang dengan cepat dan bermetastase dengan cepat dan luas pada hepar, tulang, sistem saraf pusat, kelenjar getah bening, adrenal, dan organ abdomen lainnya.



Gambar 3. Tahap Perkembangan Tumor Paru-Paru (perbesaran 10x)
 Keterangan: (a) Histologi tumor paru-paru normal (b) Histologi tumor paru-paru tahap penebalan
 (c) Histologi tumor paru-paru tahap proliferasi (d) Histologi tumor paru-paru tahap keganasan/
 kanker (Mun'im dkk, 2006)

E. Stadium Kanker Paru

Tingkatan stadium kanker paru dibagi menjadi empat stadia (Hainaut and Pfeifer, 2001):

Tabel 1. Stadium kanker paru

Stadium	Manifestasi Klinis
Stadium I	Sel kanker hanya ditemukan di paru sedangkan jaringan di sekitarnya tetap normal. Stadium I dibagi menjadi Stadium IA dan IB, tergantung ukuran tumor.
Stadium II	Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening, dinding dada, diafragma, lapisan yang mengelilingi jantung.
Stadium IIIa	Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening di dada bagian tengah, disisi yang sama dimana kanker bermula.
Stadium IIIb	Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening disisi dada yang lainnya.
Stadium IV	Kanker telah menyebar ke paru lain atau bagian tubuh yang berbeda dan tak dapat dihilangkan dengan operasi/pembedahan.

F. Sistem Imun Tubuh

Menurut Baratawidjaja (1996), sistem imun ialah semua mekanisme pertahanan yang digunakan tubuh untuk mempertahankan keutuhan tubuh sebagai perlindungan terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan oleh berbagai bahan dalam lingkungan hidup. Fungsi sistem kekebalan tubuh adalah untuk melindungi tubuh dari infeksi dan penyakit. Sistem kekebalan tubuh bekerja untuk mengidentifikasi patogen dan sel-sel tumor yang dapat menyebabkan penyakit dan mengeliminasi dari sistem tubuh. Tetapi, tugas ini sangat sulit karena patogen dan sel-sel tumor dapat merancang ulang diri mereka dan beradaptasi dengan perubahan tubuh. Selain itu, ia juga berperan dalam menyingkirkan jaringan atau sel yg mati atau rusak untuk perbaikan jaringan.

Sistem kekebalan tubuh manusia dibagi dua, yaitu kekebalan tubuh non spesifik dan kekebalan tubuh spesifik. Sistem imun non spesifik merupakan pertahanan tubuh terdepan dalam menghadapi serangan berbagai mikroorganisme, sehingga dapat memberikan respon langsung terhadap antigen. Sedangkan sistem imun spesifik butuh waktu untuk mengenal antigen terlebih dahulu sebelum dapat memberikan responnya (Baratawidjaja, 1996).

G. Immunologi Kanker

Sel kanker dikenal sebagai *nonsel* yang bersifat antigenik pada sistem imunitas tubuh manusia sehingga ia akan menimbulkan respons imun secara seluler

maupun humoral. Imunitas humoral lebih sedikit berperan daripada imunitas seluler dalam proses penghancuran sel kanker, tetapi tubuh tetap membentuk antibodi terhadap antigen tumor. Dua mekanisme antibodi diketahui dapat menghancurkan target kanker yaitu, *Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity* (ADCC) dan *Complement Dependent Cytotoxicity*. Pada ADCC antibodi IgG spesifik berikatan terhadap *Tumor Associated Antigen* (TAA) dan sel efektor yang membawa reseptor untuk bagian Fc dari molekul Ig. Antibodi bertindak sebagai jembatan antara efektor dan target. Antibodi yang terikat dapat merangsang pelepasan superoksida atau peroksida dari sel efektor. Sel yang dapat bertindak sebagai efektor di sini adalah limfosit null (sel K), monosit, makrofag, leukosit PMN (polimorfonuklear) dan fragmen trombosit. (Halim dan Sahil, 2001).

Pada pemeriksaan patologi-anatomik tumor, sering ditemukan infiltrat sel-sel yang terdiri atas sel fagosit mononuklear, limfosit, sedikit sel plasma dan sel mastosit. Meskipun pada beberapa neoplasma, infiltrasi sel mononuklear merupakan indikator untuk prognosis yang baik, pada umumnya tidak ada hubungan antara infiltrasi sel dengan prognosis. Sistem imun yang nonspesifik dapat langsung menghancurkan sel tumor tanpa sensitisasi sebelumnya.

Efektor sistem imun tersebut adalah sel Tc, fagosit mononuklear, polinuklear, Sel NK. Aktivasi sel T melibatkan sel Th dan Tc. Sel Th penting pada proses aktivasi makrofag dan sel NK (Halim dan Sahil, 2001).

Kontak langsung antara sel target dan limfosit T menyebabkan interaksi antara reseptor spesifik pada permukaan sel T dengan antigen membran sel target

yang mencetuskan induksi kerusakan membran yang bersifat letal. Peningkatan kadar *cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP) dalam sel T dapat menghambat sitotoksitas dan efek inhibisi Prostaglandin (PG) E1 dan E2 terhadap sitotoksitas mungkin diperantarai cAMP. Mekanisme penghancuran sel tumor yang pasti masih belum diketahui walaupun pengerusakan membran sel target dengan hilangnya integritas osmotik merupakan peristiwa akhir. Pelepasan Limfotoksin (LT), interaksi membran-membran langsung dan aktifitas sel T diperkirakan merupakan penyebab rusaknya membran. Interleukin (IL), interferon (IFN) dan sel T mengaktifkan pula sel NK. Lisis sel target dapat terjadi tanpa paparan pendahuluan dan target dapat dibunuh langsung. Kematian sel tumor dapat sebagai akibat paparan terhadap toksin yang terdapat dalam granula, produksi superoksida atau aktivitas protease serine pada permukaan sel efektor. Aktivitas NK dapat dirangsang secara *in vitro* dengan pemberian IFN. Penghambatan aktivasi sel NK terlihat pada beberapa PG (PGE1, PGE2, PGA1 dan PGA2), glukokortikoid dan siklofosamid. Sel NC (*Natural Cytotoxic*) juga teridentifikasi menghancurkan sel tumor. Berbeda dengan sel NK, sel NC kelihatannya distimulasi oleh IL-3 dan relatif tahan terhadap glukokortikoid dan siklofosamid (Halim dan Sahil, 2001).

Selain itu, sitotoksitas melalui makrofag menyebabkan makrofag yang teraktivasi berikatan dengan sel neoplastik lebih cepat dibanding dengan sel normal. Pengikatan khusus makrofag yang teraktivasi ke membran sel tumor dapat terjadi melalui struktur yang sensitif terhadap tripsin. Pengikatan akan bertambah kuat dan erat dalam 1 sampai 3 jam dan ikatan ini akan mematikan

sel. Sekali pengikatan terjadi, mekanisme sitotoksitas melalui makrofag berlanjut dengan transfer enzim lisosim, superoksida, protease, faktor sitotoksik yang resisten terhadap inhibitor protease dan yang menyerupai LT. Sekali teraktivasi, makrofag dapat menghasilkan PG yang dapat membatasi aktivasinya sendiri. Makrofag yang teraktivasi dapat menekan proliferasi limfosit, aktivitas NK dan produksi mediator. Aktivasi supresi dapat berhubungan dengan pelepasan PG atau produksi superoksida. Sebagai tambahan, makrofag dapat merangsang dan juga menghambat pertumbuhan sel tumor. Makrofag dapat pula berfungsi sebagai efektor pada ADCC terhadap tumor. Indometasin dapat menghambat efek perangsangan makrofag pada pertumbuhan tumor ovarium yang diperkirakan prostaglandin mungkin berperan sebagai mediatornya. Di samping itu makrofag dapat menimbulkan efek negatif berupa supresi yang disebut makrofag supresor. Hal tersebut dapat disebabkan oleh tumor itu sendiri atau akibat pengobatan (Halim dan Sahil, 2001).

H. Taurin

Taurin, atau *2-aminoethanesulfonic acid* merupakan asam organik konstituen utama dari empedu dan dapat ditemukan di usus dalam jumlah kecil, di jaringan banyak hewan, termasuk manusia. Taurin adalah turunan dari sistein yang mengandung sulfur (sulfhidril) asam amino. Taurin dinamai Latin "Taurus" (bahasa serumpun dari bahasa Yunani "ταύρος") yang berarti banteng atau sapi, seperti yang pertama kali diisolasi dari empedu sapi pada

tahun 1827 oleh ilmuwan Jerman Friedrich Tiedemann dan Leopold Gmelin (Murray, 2010).

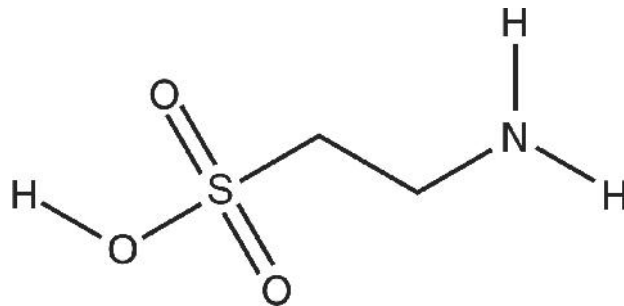
Dalam arti sempit, taurin bukan merupakan asam amino, karena tidak memiliki gugus karboksil. Hal ini dikarenakan taurin mengandung gugus sulfonat dan dapat disebut asam sulfonat amino. Sintesis taurin mamalia terjadi dalam pankreas melalui jalur asam sistein sulfinik. Dalam jalur ini, kelompok sulfhidril dari sistein adalah yang pertama teroksidasi menjadi asam sistein sulfinik oleh enzim sistein dioksigenase. Sistein asam sulfinik, pada gilirannya, didekarboksilasi oleh dekarboksilase sulfinoalanin untuk membentuk *hypotaurine* (Burhan, 2004).

Taurin berfungsi untuk mendukung perkembangan saraf dan membantu mengatur kadar garam, air, dan mineral dalam darah. Taurin adalah salah satu asam amino yang paling banyak dalam otak. Taurin juga ditemukan dalam jumlah besar di retina, jantung, dan sel-sel darah. Orang-orang yang karena suatu sebab tidak dapat membuat taurin harus mendapatkan taurin dari makanan atau suplemen. Sebagai contoh, taurin ditambahkan pada susu formula bayi karena kemampuan bayi untuk membuat taurin belum berkembang sedangkan susu sapi tidak berisi cukup taurin (Sukardja, 2000).

Studi oleh Schaffer *et al* (2009) menemukan bahwa defisiensi obat induksi taurin meningkatkan angiotensin II-dimediiasi apoptosis yang dapat mencegah kanker. Selanjutnya, Harada *et al* (1988) juga menunjukkan bahwa induksi yang potensial adalah taurin, menunjukkan tekanan oksidatif yang disebabkan

adanya *adriamycin* dalam hati, suatu efek dianggap memperburuk *cardiotoxicity* dari *adriamycin*.

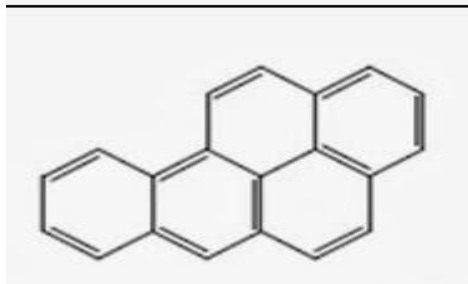
Redmon *et al* (1983) juga menyatakan bahwa taurin dapat berfungsi sebagai antikarsinogenik, manfaatnya sebagai antikarsinogenik yaitu pelindung sel-sel tubuh dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Taurin dianggap sebagai faktor penting untuk mengontrol berbagai perubahan biokimia yang terjadi selama proses penuaan dan kerusakan sel oleh radikal bebas.



Gambar 4. Rumus Bangun Taurin (Strange dan Jackson, 1997).

I. Benzo () piren

Benzo()piren yang juga memiliki nama lain benzo[d,e,f]chrysene, 3-4 *benzopyrene*, 3,4-*benzpyrene*, benz[a]pyrene, BP atau B[a]P, merupakan salah satu jenis dari PAH (*Polycyclic Aromatic Hydrocarbon*) yang memiliki 5 buah cincin alkil aromatik, berat molekul 252,3, dan rumus kimia $C_{20}H_{12}$. Bentuk padatan atau kristal dari benzo()piren berwarna kuning pucat yang dapat meleleh pada suhu 179-179,3 °C dan titik didihnya pada suhu 310-312 °C (ToxProbe Inc, 2010).



Gambar 5. Benzo()piren (Brown *et al*, 2009).

Benzo()piren ini termasuk jenis PAH yang paling berbahaya. Secara alami, ditemukan sebagai bagian dalam material larva gunung api, terdapat dalam batu bara, dan jatuhan dari atmosfer yaitu *airborne particulate*. Selain itu, benzo()piren juga dapat ditemukan sebagai salah satu kandungan pada makanan dan air minum. Terzi *et al* (2008) menemukan kandungan benzo()piren dalam daging yang dipanggang menggunakan arang, makanan yang diasap, dan minuman. Kandungannya dalam makanan diduga berasal dari proses pemasakannya yang menggunakan arang atau pengasapan. Ketika daging, ikan, atau makanan lain dimasak, lemak yang terkandung di dalam otot menetes dan ikut terbakar, sehingga anggota PAH, termasuk benzo()piren, terbentuk, terbawa bersama asap dan menjadi mantel bagi makanan. Terzi *et al* (2008) menjelaskan lebih lanjut bahwa proses pembakaran dengan suhu yang tinggi dapat mengurangi kandungan PAH secara signifikan, sehingga munculnya benzo()piren dalam makanan tersebut adalah karena proses absorpsi dan deposit partikel selama proses pemasakan, proses pirolisis lemak dan pembakaran arang yang tidak sempurna (Terzi *et al*, 2008).

Peristiwa mutasi pada tingkat DNA yang terjadi pada tikus hamil tidak jauh berbeda pada manusia. Benzo()piren menyebabkan kerusakan yang sangat

parah pada sel epitel *bronchia* manusia, yaitu tepatnya pada sel terjadinya permulaan *bronchial carcinoma* (kanker *bronchus*) dan terjadi transversi basa *guanine-timine* pada DNA. Kerusakan tersebut sama dengan tingkat kerusakan yang terjadi pada kulit tikus yang terinsiasi benzo()piren. Kerusakan yang terjadi pada sel epitel tersebut biasanya disebabkan oleh tingginya asap rokok yang dikonsumsi tubuh dan metabolisme yang terjadi di liver (Rojas *et al*, 2004).

Kemampuan benzo()piren sebagai karsinogenik maupun mutagenik, ternyata sangat berkaitan. DNA yang terbentuk akibat metabolit karsinogenik berkembang menjadi mutasi pada *oncogenes* (gen yang bertanggungjawab pada pertumbuhan dan diferensiasi sel secara normal) atau *tumor suppressor gene* atau juga dikenal *anti-oncogene* (gene yang melindungi sel dari salah satu bagian proses menjadi kanker). Hal tersebut disebabkan karena adanya kandungan kimia yang memang mengakibatkan timbulnya kanker pada PAH, termasuk benzo()piren (Walker, 2009).

Proses metabolisme dan distribusi benzo()piren dalam tubuh terjadi secara bertahap dan dalam waktu yang relatif berbeda untuk tiap jenis makhluk hidup. Menurut Feust dan Reno (1994), proses distribusi benzo()piren pada tikus dapat berlangsung dengan cepat secara bertahap. Benzo()piren masuk melalui proses *inhalation*, dan secara berurutan ditemukan dalam kadar yang tinggi pada liver, esophagus, usus kecil, dan mencapai darah 30 menit setelah pemaparan. Secara detail, dalam 5 menit persentase kandungan benzo()piren dalam tiap organ dan jaringan tubuh tikus adalah paru-paru (59,5%), *carcass*

(14,4%), liver (12,5%), darah (3,9%), dan usus (1,9%). Pada menit ke 60, prosentase tersebut menjadi paru-paru (15,4%), *carcass* (27,1%), liver (15,8%), darah (1,6%), dan usus (9,9%). Selain dalam organ-organ tersebut, pada tubuh manusia benzo()piren juga ternyata ditemukan pada urin wanita hamil dan anak-anak, dalam plasenta, darah tali pusat, darah ibu hamil, organ reproduksi dan ASI (Feust dan Reno, 1994).

Keberadaan benzo()piren dalam organ-organ tersebut berikatan dengan DNA secara kimiawi dan mengganggu proses replikasi DNA. Terzi *et al* (2008) menjelaskan keberadaan ikatan benzo()piren-DNA mempengaruhi kinerja sel *granulose-lutein* (sel yang berasal dari membran granulosa dari folikel ovarium matang yang mengeluarkan estrogen dan progesteron, dan merupakan bentuk komponen utama dari korpus luteum) dalam ovarium dan dapat menurunkan jumlah sperma yang dihasilkan. Ikatan benzo()piren -DNA ini juga mempengaruhi jaringan pada masa pembelahan sel, misalnya pada perkembangan awal embrio, sehingga dapat menyebabkan turunnya berat badan bayi. Sumber benzo()piren ini dapat berasal dari nikotin dan asap rokok, baik sebagai perokok aktif maupun perokok pasif, baik kedua orang tua maupun salah satu dari orang tua.

J. Mencit (*Mus musculus*)

Klasifikasi mencit menurut Suckow *et al* (2006) :

Kingdom : Animalia

Phylum : Chordata

Sub phylum : Vertebrata

Class : Mamalia

Sub class : Theria

Ordo : Rodentia

Sub ordo : Myomorpha

Family : Muridae

Sub family : Murinae

Genus : *Mus*

Species : *Mus musculus*



Gambar 6. Mencit (*Mus musculus*) (Yuwono, 2009).

Mencit merupakan hewan percobaan yang sering digunakan dalam penelitian *in vivo*. Tetapi karena hewan ini paling kecil diantara berbagai jenis hewan percobaan dan memiliki banyak galur, maka hewan ini disebut mencit. Mencit liar atau mencit rumah adalah hewan semarga dengan mencit laboratorium.

Hewan tersebut tersebar di seluruh dunia dan sering ditemukan di dekat atau di dalam gedung dan rumah yang dihuni manusia. Mencit juga banyak ditemukan di daerah lain yang tidak dekat dengan manusia, jika ada makanan dan tempat berlindung. Semua galur mencit laboratorium yang ada pada waktu ini merupakan turunan dari mencit liar sesudah melalui peternakan selektif (Yuwono, 2009).

Mencit laboratorium mempunyai berat badan yang hampir sama dengan mencit liar, yaitu 18-20 gram pada umur 4 minggu dan 30-40 gram pada umur 6 minggu atau lebih. Setelah diternakkan secara selektif sejak tahun 1920, sekarang ada berbagai warna dan timbul banyak galur dengan berat badan berbeda-beda. Mencit laboratorium dapat di kandang dalam kotak sebesar kotak sepatu. Kotak dapat dibuat dari berbagai macam bahan, misalnya plastik (polipropilen atau polikarbonat), aluminium, atau baja tahan karat (*stainless steel*). Kadang-kadang mencit dapat ditempatkan di kandang yang mempunyai dinding dan lantai dari kawat (Yuwono, 2009).

Kualitas makanan berpengaruh pada kondisi mencit, diantaranya pada bagian mata, hidung, gerak, dan rambut yang dapat mempengaruhi kemampuan mencit mencapai potensi genetik untuk tumbuh, berbiak, umur, atau reaksi terhadap pengobatan dan lain-lain. Oleh karena itu status makanan hewan yang diberikan dalam percobaan biomedis mempunyai pengaruh nyata pada kualitas hasil percobaan. Persiapan dalam menyediakan makan mencit yang lengkap termasuk memperhatikan kira-kira 50 komponen penting. Persiapan ini meliputi membuat resep dan membuat makanan sehingga mengandung

komponen-komponen dengan kadar yang diperlukan dengan mempertimbangkan faktor-faktor lain yang mempunyai pengaruh terhadap kualitas makanan termasuk apakah bahan makanan mudah dicerna, lezat, dan mengigit berselera untuk makan, cara menyiapkan dan menyimpan makanan serta konsentrasi zat kimia atau bahkan bahan pencemar (Suckow *et al*, 2006).