

Original Research Paper

STUDI HISTOPATOLOGI PENGARUH PEMBERIAN DMBA SECARA TOPIKAL PADA ORGAN HEPAR MENCIT C3H/HEJ

Abd Rahman¹, Devy Ariany^{2*}, Nurlaely Mida Rachmawati³, Luluk Hermawati⁴, Nur Bebi Ulfah Irawati⁵

¹ Program Studi Kedokteran, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Indonesia

² Departemen Patologi Anatomi, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Indonesia

³ Departemen Biokimia, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Indonesia

⁴ Departemen Biologi Molekuler, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesia

⁵ Departemen Parasitologi, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesi

Email Corresponding:

devyariany.patologi@gmail.com

Page : 66-71

Kata Kunci :

DMBA, histopatologi hepar, dilatasi vena sentralis, infiltrasi sel radang, nekrosis.

Keywords:

DMBA, hepatic histopathology, dilation of the central vein, inflammatory cell infiltration, necrosis.

Article History:

Received: 14-05-2025

Revised: 15-05-2025

Accepted: 26-05-2025

Published by:

Tadulako University,

Managed by Faculty of Medicine.

Email: tadulakomedika@gmail.com

Address:

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Senyawa 7,12-Dimetilbenz(α)Anthracene (DMBA) merupakan salah satu radikal bebas yang diketahui dapat memicu keganasan, inflamasi kronis, serta kerusakan organ. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek induksi DMBA terhadap gambaran histopatologi organ hepar mencit galur C3H/HeJ. Sebanyak 15 ekor mencit dibagi secara acak ke dalam tiga kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol akuades, kontrol aseton, dan perlakuan DMBA. Masing-masing kelompok mendapat perlakuan topikal sebanyak 200 µl, tiga kali per minggu selama 10 minggu pada area punggung yang telah dicukur, dengan konsentrasi DMBA 0,125% untuk kelompok perlakuan. Setelah periode induksi, dilakukan analisis histopatologi jaringan hepar. Hasil menunjukkan bahwa kelompok yang diinduksi DMBA mengalami perubahan histopatologis, ditandai dengan nekrosis sel hepatosit, dilatasi vena sentralis, dan infiltrasi sel radang pada sinusoid. Sementara itu, jaringan hepar pada kelompok akuades dan aseton tidak menunjukkan perubahan histologis yang signifikan. Simpulan dari penelitian ini adalah bahwa paparan topikal DMBA menyebabkan kerusakan struktural pada jaringan hepar mencit C3H/HeJ.

ABSTRACT

7,12-Dimethylbenz(α)anthracene (DMBA) is a free radical compound known to induce malignancy, chronic inflammation, and organ damage. This study aimed to evaluate the effect of DMBA induction on the histopathological features of the liver in C3H/HeJ strain mice. A total of 15 mice were randomly divided into three treatment groups: aquadest control, acetone control, and DMBA treatment. Each group received a topical application of 200 µl, three times per week for 10 weeks, on a shaved dorsal area, with a DMBA concentration of 0.125% for the treatment group. After the induction period, histopathological analysis of liver tissue was conducted. The results showed that the DMBA-induced group exhibited histopathological changes, characterized by hepatocyte necrosis, central vein dilation, and inflammatory cell infiltration in the sinusoids. In contrast, liver tissues in the aquadest and acetone control groups did not show significant histological changes. The conclusion of this study is that topical exposure to DMBA causes structural damage to liver tissue in C3H/HeJ mice.

PENDAHULUAN

Radikal bebas merupakan spesies kimia yang sangat reaktif karena memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya.¹ Molekul ini dapat berasal dari proses metabolisme normal dalam tubuh maupun dari paparan eksternal seperti polusi, asap rokok, dan zat kimia berbahaya. Dalam jumlah berlebihan, radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif, yaitu ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan sistem antioksidan tubuh untuk menetralkannya. Stres oksidatif berperan besar dalam patogenesis berbagai penyakit kronis degeneratif, termasuk kanker.²⁻⁴

Salah satu senyawa prokarsinogen yang banyak diteliti adalah 7,12-DMBA yang merupakan senyawa polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) yang banyak ditemukan dalam asap rokok, asap kendaraan bermotor, serta asap hasil pembakaran bahan organik seperti kayu atau sampah dapur⁵. Senyawa ini bersifat tidak aktif secara langsung, namun setelah masuk ke dalam tubuh terutama melalui jalur inhalasi, oral, atau dermal, DMBA mengalami proses biotransformasi di hepar oleh enzim sitokrom P450 menjadi metabolit reaktif yang bersifat karsinogenik.⁶⁻⁹ Metabolit ini dapat berikatan dengan DNA, menyebabkan mutasi genetik, dan memicu proliferasi sel abnormal.

Paparan DMBA diketahui dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ, terutama hepar sebagai organ metabolisme utama. Mekanisme toksisitasnya melibatkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS), peroksidasi lipid, dan aktivasi jalur inflamasi yang ditandai dengan peningkatan sitokin seperti TNF- α dan IL-6^{6,10}. Studi oleh Suhail (2015, 2019) menunjukkan bahwa

pemberian topikal DMBA pada mencit putih galur Swiss selama empat minggu menyebabkan kerusakan struktural signifikan pada jaringan hepar, berupa nekrosis, perubahan morfologi hepatosit, dan infiltrasi sel inflamasi.^{11,12}

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama secara global. WHO (2020) mencatat bahwa sekitar 10 juta kematian terjadi akibat kanker setiap tahunnya. Sekitar 90–95% kasus kanker disebabkan oleh faktor lingkungan dan gaya hidup, sedangkan sisanya 5–10% dipengaruhi oleh faktor genetik.^{13,14} Faktor-faktor seperti konsumsi tembakau, paparan zat karsinogenik, pola makan tinggi lemak, stres, infeksi kronis, dan polusi udara sangat berperan dalam memicu transformasi sel normal menjadi sel kanker.^{14,15}

Dalam konteks penelitian eksperimental, DMBA sering digunakan sebagai agen penginduksi kanker karena efektivitasnya dalam menimbulkan mutasi dan kerusakan jaringan, khususnya pada hewan laboratorium. Galur mencit C3H/HeJ dikenal memiliki kerentanan genetik terhadap pembentukan tumor, terutama tumor payudara dan hepatik, sehingga sesuai digunakan dalam model penelitian karsinogenesis^{11,16}. Penggunaan hewan model yang tepat sangat penting untuk memahami patofisiologi kanker dan mengevaluasi potensi terapi atau agen protektif.^{6,17}

Hingga saat ini, penelitian terkait induksi kanker menggunakan DMBA belum pernah dilakukan di laboratorium Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan (FKIK) UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Oleh karena itu, penelitian ini menjadi inisiatif awal dalam membangun model penelitian kanker di lingkungan FKIK. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji efek induksi DMBA terhadap jaringan hepar mencit C3H/HeJ melalui pemberian topikal sebanyak 3 kali per

minggu selama 10 minggu. Evaluasi histopatologis organ hepar diharapkan dapat memberikan gambaran awal mengenai perubahan yang terjadi akibat induksi DMBA, dan menjadi pijakan untuk pengembangan protokol hewan model kanker yang diharapkan lebih komprehensif.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental bersifat deskriptif untuk menganalisis efek pemberian senyawa DMBA terhadap gambaran histopatologi organ hepar mencit C3H/HeJ. Sebanyak 15 mencit dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan, yaitu kelompok akuades (kontrol), kelompok aseton, dan kelompok DMBA, masing-masing terdiri dari 5 mencit. Pemberian perlakuan dilakukan secara topikal pada punggung mencit yang telah dicukur habis dengan dosis 200 µl akuades, aseton 0,125%, dan DMBA 0,125% sebanyak 3 kali seminggu selama 10 minggu. Setelah periode induksi, mencit dieksekusi dan organ hepar diekstraksi untuk pemeriksaan histopatologi. Preparat histologi hepar lalu dianalisis untuk mengidentifikasi perubahan morfologi, termasuk nekrosis hepatosit, dilatasi vena sentralis, dan infiltrasi sel radang pada sinusoid. Tiap preparate dilakukan analisis pada 4 lapang pandang besar. Perhitungan jumlah hepatosit yang nekrosis dilakukan dengan bantuan aplikasi ImageJ versi 1.5.

HASIL

Penelitian ini mengevaluasi gambaran histopatologis hepar mencit yang dibagi dalam tiga kelompok perlakuan, yaitu akuades, aseton, dan DMBA. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa jaringan hepar pada kelompok akuades dan aseton tampak normal, dengan struktur sinusoid, vena sentralis, dan hepatosit yang terjaga. Sebaliknya, kelompok yang diberi perlakuan DMBA menunjukkan kelainan patologis berupa infiltrasi sel inflamasi, pelebaran vena sentralis, serta

nekrosis hepatosit, yang mengarah pada kerusakan jaringan hepar.

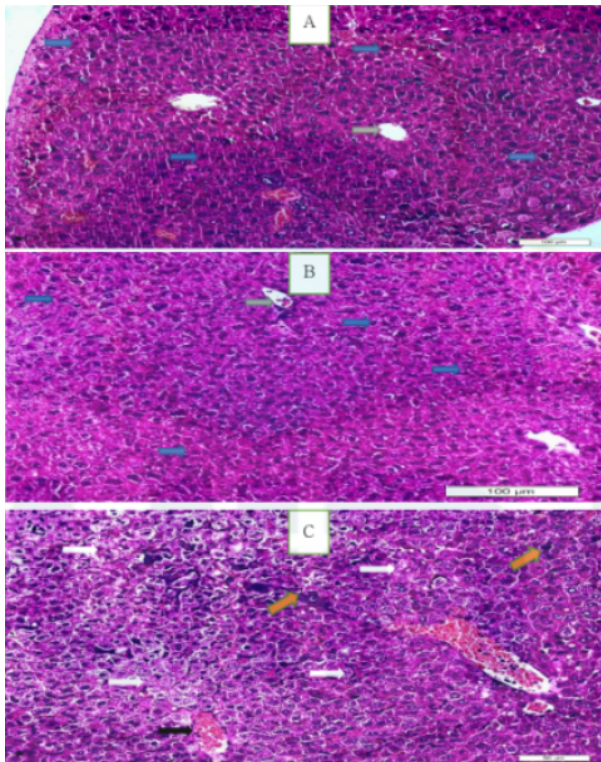
Tabel 1. Ringkasan Data Histopatologi Mencit.

Kelompok Perlakuan	Sinusoid	Vena Sentralis	Sel Hepatosit
Akuades	Normal	Normal	Normal
Aseton	Normal	Normal	Normal
DMBA	Infiltrasi (+)	Dilatasi (+)	Nekrosis (+)

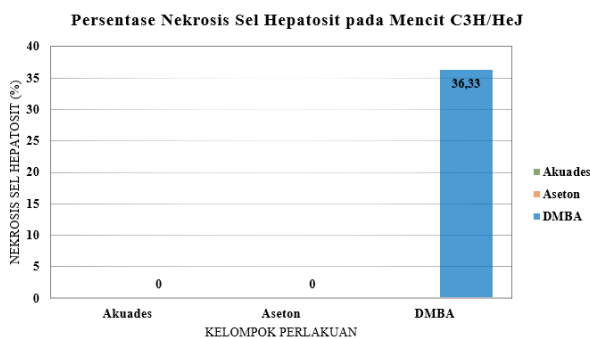
Grafik pada Gambar 2 menyajikan persentase nekrosis hepatosit yang dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\text{Persentase Nekrosis Sel} = \frac{\text{Jumlah nukleus sel hepatosit abnormal}}{\text{Jumlah nukleus sel hepatosit normal}} \times 100\%$$

Hasil analisis menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan akuades dan aseton tidak ditemukan nekrosis sel hepatosit (0%), yang mengindikasikan bahwa aplikasi topikal akuades maupun aseton tidak menimbulkan efek nekrotik pada sel hepatosit mencit strain C3H/HeJ. Sebaliknya, pada kelompok perlakuan DMBA, diperoleh adanya nekrosis sel hepatosit sebesar 36,33% yang menunjukkan bahwa paparan senyawa tersebut berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan hati.



Gambar 1. Histopatologi hepar (20x): (A) Akuades, panah biru: hepatosit normal, panah hijau: vena sentralis normal. (B) Aseton, panah biru: hepatosit normal, panah hijau: vena sentralis normal. (C) DMBA, panah hitam: vena sentralis dilatasi, panah coklat: infiltrasi sel radang, panah putih: hepatosit nekrosis.



Gambar 2. Grafik persentase nekrosis hepatosit.

PEMBAHASAN

Berdasarkan Tabel 1 dan Gambar 1, dapat disimpulkan bahwa pemberian akuades dan aseton secara topikal pada mencit C3H/HeJ selama 10 minggu tidak menyebabkan perubahan signifikan pada struktur

histopatologi hepar. Kedua kelompok kontrol ini menunjukkan struktur sinusoid yang utuh, tidak ditemukan infiltrasi sel radang, dan vena sentralis tidak mengalami dilatasi. Selain itu, inti sel hepatosit tampak jelas dan berbentuk bulat, yang merupakan indikator integritas seluler dan tidak adanya kerusakan mikroskopik. Temuan ini mendukung studi sebelumnya yang menyatakan bahwa aseton tidak memiliki efek toksik terhadap jaringan hepar, sebagaimana tercermin dari tidak adanya perubahan morfologis seperti pelebaran vena sentralis atau kerusakan hepatosit.^{18,19}

Sebaliknya, perubahan histopatologi yang signifikan diamati pada kelompok yang diberi perlakuan DMBA. Kelompok ini menerima DMBA 0,125% dalam 200 μ L aseton secara topikal selama 10 minggu, dan hasil histologi menunjukkan adanya infiltrasi sel radang, dilatasi vena sentralis, serta nekrosis sel hepatosit pada semua hewan uji (5 dari 5 mencit). Perubahan ini mencerminkan kerusakan mikroskopik yang nyata, yang diduga kuat disebabkan oleh metabolisme DMBA di hepar menjadi senyawa epoksida reaktif yang bersifat karsinogenik dan dapat memicu stres oksidatif. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa radikal bebas yang dihasilkan dari stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan membran sel dan nekrosis, serta berperan dalam patogenesis penyakit hepar seperti steatosis dan sirosis.^{1,10,20} Temuan ini diperkuat oleh penelitian Sharma et al. (2012) dan Domusu et al. (2021), yang menunjukkan bahwa pemberian DMBA dapat meningkatkan kadar produk peroksidasi lipid, menurunkan aktivitas enzim antioksidan, dan menyebabkan kerusakan struktural pada hepatosit.^{10,20}

Gambar 2 memperlihatkan bahwa tidak terdapat nekrosis hepatosit pada kelompok akuades dan aseton (0%), sementara kelompok DMBA menunjukkan tingkat nekrosis sebesar

36,33%. Fakta ini mempertegas bahwa DMBA memiliki potensi hepatotoksik yang nyata, sedangkan akuades dan aseton tidak menimbulkan kerusakan struktural hepatosit. Hal ini di dukung oleh beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa paparan DMBA berlebihan dapat meningkatkan stres oksidatif, respon inflamasi, dan menyebabkan kerusakan jaringan hepar.^{10,18,20}

Proses inflamasi yang terjadi dapat dijelaskan melalui mekanisme fisiologis: dimulai dengan dilatasi pembuluh darah, diikuti oleh kontraksi sel endotel dan pembentukan celah interseluler, yang memungkinkan infiltrasi sel radang ke jaringan juga menjelaskan bahwa gaya mekanik yang bekerja pada lapisan endotelium dapat menyebabkan terbentuknya celah, yang mendukung ekstravasasi sel imun maupun sel kanker, serta berperan dalam peradangan kronis dan metastasis tumor.^{11,21}

Secara singkat, paparan topikal DMBA selama sepuluh minggu menimbulkan hepatotoksisitas yang jauh lebih tinggi dibanding akuades dan aseton, dengan kerusakan hepatosit, inflamasi kronis, dan potensi karsinogenesis. Penelitian ini adalah inisiatif pertama induksi kanker menggunakan DMBA di FKIK UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, dan evaluasi histopatologis hepar mencit C3H/HeJ akan menjadi dasar pengembangan model hewan kanker yang lebih komprehensif.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pemberian DMBA secara topikal kepada mencit C3H/HeJ menghasilkan gambaran histopatologi pada organ hepar yang menunjukkan beberapa perubahan patologis yang signifikan. Perubahan tersebut meliputi dilatasi pada vena sentralis, yang mengindikasikan adanya gangguan pada aliran darah dalam organ hepar. Selain itu, terlihat infiltrasi sel radang yang menunjukkan respons inflamasi sebagai akibat dari pemberian

DMBA. Terakhir, ditemukan nekrosis pada sel hepatosit, yang menandakan kerusakan pada sel-sel hepar akibat paparan zat tersebut. Semua temuan ini menunjukkan adanya dampak toksik DMBA terhadap kesehatan organ hepar mencit C3H/HeJ.

DAFTAR PUSTAKA

1. Halliwell, B. *Free Radicals in Biology and Medicine*. (Oxford University Press, New York, 2000).
2. Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. & Chandra, N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews* vol. 4 118–126 Preprint at <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902> (2010).
3. Sies, H., Berndt, C. & Jones, D. P. Oxidative Stress. 24, 58 (2025).
4. Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T. & Tew, K. D. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell* vol. 38 167–197 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001> (2020).
5. Pavanello, S. & Lotti, M. Internal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage. *Arch Toxicol* 87, 551–553 (2013).
6. Farombi, E. O., Möller, P. & Dragsted, L. O. *Ex-Vivo and in Vitro Protective Effects of Kolaviron against Oxygen-Derived Radical-Induced DNA Damage and Oxidative Stress in Human Lymphocytes and Rat Liver Cells*. *Cell Biology and Toxicology* vol. 20 (2004).
7. Klaunig, J. E. & Kamendulis, L. M. The Role of Oxidative Stress in Carcinogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* vol. 44 239–267 Preprint at <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121851> (2004).

8. Patel, A. B., Shaikh, S., Jain, K. R., Desai, C. & Madamwar, D. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Sources, Toxicity, and Remediation Approaches. *Front Microbiol* 11, (2020).
9. Ifegwu, O. C. & Anyakora, C. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Part I. Exposure. in *Advances in Clinical Chemistry* vol. 72 277–304 (Academic Press Inc., 2015).
10. Sharma, V., Paliwal, R., Janmeda, P. & Sharma, S. Chemopreventive efficacy of Moringa oleifera pods against 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene induced hepatic carcinogenesis in mice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13, 2563–2569 (2012).
11. Suhail, N., Bilal, N., Hasan, S. & Banu, N. Pre-Exposure to Chronic Unpredictable Stress Suppresses the Chemopreventive Potential of Aloe Vera (Av) Leaf Gel Against 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) Induced Carcinogenesis. *Nutr Cancer* 71, 272–284 (2019).
12. Suhail, N. *et al.* Chronic unpredictable stress (CUS) enhances the carcinogenic potential of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) and accelerates the onset of tumor development in Swiss albino mice. *Cell Stress Chaperones* 20, 1023–1036 (2015).
13. Anand, P. *et al.* Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research* vol. 25 2097–2116 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9> (2008).
14. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71, 7–33 (2021).
15. Kemenkes RI. Konsumsi Tembakau Faktor Risiko PTM. <https://p2ptm.kemkes.go.id> (2022).
16. Skrajnowska, D., Szterk, A., Ofiara, K., Kowalczyk, P. & Bobrowska-Korczak, B. The Genistein Supply and Elemental Composition of Rat Kidneys in an Induced Breast Cancer Model. *Nutrients* 17, (2025).
17. Cardi, R. D. *et al.* *The Mammary Pathology of Genetically Engineered Mice: The Consensus Report and Recommendations from the Annapolis Meeting*. www.nature.com/onc.
18. Islam, F., Ali, S. M. M. & Khanam, J. A. Hepatoprotective effect of acetone semicarbazone on Ehrlich ascites carcinoma induced carcinogenesis in experimental mice. *Asian Pac J Trop Biomed* 3, 105–110 (2013).
19. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US). Toxicological Profile for Acetone. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK590392/> (2022).
20. Dosumu, O. A. *et al.* Vitamin K protects against 7,12-dimethylbenz(A)anthracene induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Environ Toxicol* 36, 362–373 (2021).
21. Escribano, J. *et al.* Balance of mechanical forces drives endothelial gap formation and may facilitate cancer and immune-cell extravasation. *PLoS Comput Biol* 15, (2019).