

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Kanker Karsinogen 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antrasena

Kanker merupakan abnormalitas mekanisme regulasi internal sel, yang mengakibatkan pertumbuhan dan perkembangan sel tidak terkontrol (Rahayu dan Solihat, 2018). Kelainan sel dengan ciri ini mengalami gangguan atau kegagalan mekanisme pengaturan multifikasi dan fungsi homeostatis lainnya pada organisme multi-seluler (Nohmi, 2018). Kanker sebenarnya merupakan suatu kanker atau neoplasma yang terdiri dari kanker jinak (benigna) dan ganas (maligna). Kanker dibedakan menjadi dua, yaitu sarkoma dan karsinoma. Sarkoma bersifat mesensimal, sedangkan karsinoma bersifat epitelial (Hennings dkk., 1990).

DMBA merupakan bahan kimia yang secara spesifik dapat menyebabkan kanker karena berifat karsinogen. Beberapa karsinogen bersifat genotoksik artinya karsinogen membentuk DNA *adduct* (mengganggu gen) atau membuat kromosom DNA menjadi tidak normal (Cordeiro dan Kaliwal, 2011). Contoh ion di dalam zat karsinogen adalah: *nikel*, *arsen*, dan *cadmium* yang dapat menginduksi *aneuploidy*.

7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antrasena (DMBA) salah satu golongannya yaitu dikenal dengan *-7,12-dimethylbenz( $\alpha$ )anthracene* termasuk dalam golongan polisiklik hidrokarbon aromatik (Pitot dan Dragan, 1996; Lu dkk., 2006). Polisiklik hidrokarbon aromatik merupakan polutan lingkungan, berkaitan dengan mutagenesitas dan karsinogenesitasnya. Polisiklik hidrokarbon

aromatik melalui keberadaanya dalam lingkungan seperti pabrik pembuatan zat kimia gas berbahaya (Cormick dan Moon, 1994; Lu dkk., 2006).

Inisiasi kanker dengan DMBA dapat menyebabkan proliferasi melalui proses oksidatif. Mekanisme ini diperantarai penurunan enzim COX (*Xantin Oksidase Siklooksigenase*) dan LOX (*Lipooksigenase*) yang berguna dalam proses preoksidasi sehingga pada akhirnya siklus sel terjadi (Rose dan Voynov, 2006). Beberapa karsinogen bersifat penekan imunitas atau *suppressing immunity*, terbentuknya kerusakan *Reactive oxygen species* (ROS) (bahan kimia reaktif yang mengandung oksigen (O<sub>2</sub>) seperti, *reseptor aryl hydrocarbon reseptor (AhR)*, *estrogen reseptor*, *PKC*, *epigenetic silencing* (Rahayu dan Solihat, 2018).

## **B. Fase Kanker Karsinogenesis**

Secara umum karsinogen adalah senyawa yang dapat menyebabkan atau menginduksi penyakit kanker. Dalam arti karsinogenik adalah senyawa yang dapat menyebabkan perubahan sel-sel normal menjadi sel-sel kanker dengan mengubah DNA dan menyebabkan dimulainya pertumbuhan kanker. Oleh karena itu efek karsinogen dapat pula diartikan sebagai efek karsinogenesis atau mutagenesis (Pitot dan Dragan, 1996).

Teori karsinogenesis *multistep process involving initiation and promotion* mulai diperkenalkan tahun 1930. Percobaan dianalogikan pada model eksperimen induksi kanker dengan senyawa kimia pada mencit dan tikus (Hennings dkk., 1990). Karsinogenesis kimiawi didefinisikan sebagai induksi

atau peningkatan neoplasia oleh zat-zat kimia. Secara umum karsinogenesis kimiawi merupakan proses bertahap (Patrick, 2013).

Zat genotoksik (biasa terbentuk setelah bioaktivasi karsinogenesis) berinteraksi dengan makromolekul genetik (DNA) untuk membentuk *carcinogen adduct* (Holcomb dan Safe, 1994). Kemudian, menginduksi perubahan kimiawi lainnya pada DNA sel yang menyebabkan suatu proses kematian sel (*cell kill*). Sel yang mati oleh mekanisme apoptosis akan berubah menjadi sel normal kembali setelah suatu mekanisme perbaikan DNA yang sempurna (Pitot dan Dragan, 1996).

Menurut Pitot dan Dragan (1996), melaporkan jalur metabolisme DMBA, melalui aktivitas enzim sitokrom P<sub>450</sub> dan atau peroksidase menjadi intermediat reaktif yang dapat merusak DNA, yaitu terbentuknya epoksid dihidrodiol dan kation radikal. Epoksid dihidrodiol akan mengikat gugus amino ekosiklik purin DNA secara kovalen menjadi bentuk aduksi stabil, sedangkan kation radikal akan mengikat N7 atau C8 pun menjadi bentuk sel tidak beraturan yaitu depurinasi menjadi tempat yang kehilangan apurinik pada DNA. Jalur epoksid dihidrodiol inilah yang bertanggung jawab terhadap inisiasi kanker karsinogenetik DMBA daripada bentuk kation radikal.

Pemakaian 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antrasena (DMBA) dapat menimbulkan perubahan struktural sel. 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antrasena mengalami metabolisme sitokrom p<sub>450</sub> menjadi metabolit reaktif, berupa ion karbonium dan epoksi dihidrodiol. Metabolit reaktif ini akan membentuk ikatan kovalen dengan bagian nukleofil makromolekul dalam sel yaitu DNA.

DMBA mengaktivasi enzim protein kinase yang mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel (Ekinci, 2012; Lu dkk., 2006; Pitot dan Dragan, 1996).

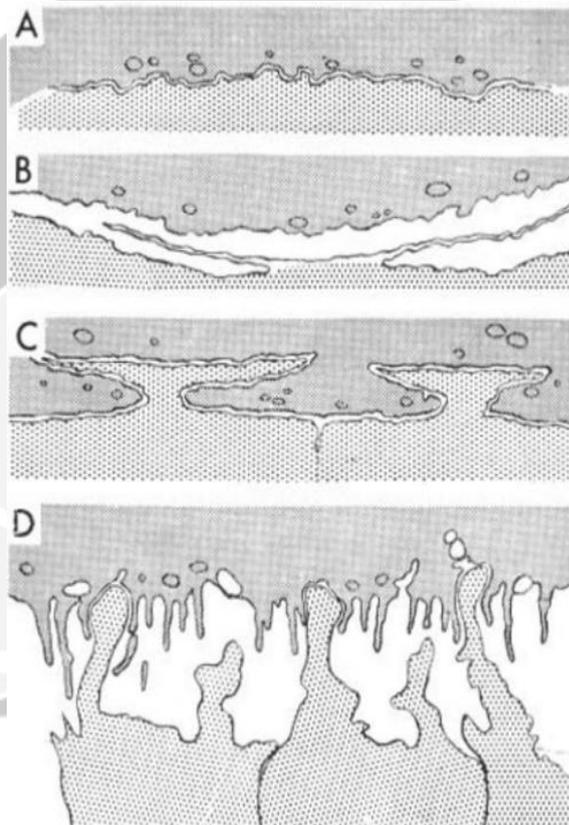
Metabolit DMBA, DMBA-3,4-dihidrodiol merupakan komponen utama dari bentuk dihidrodiol bebas pada kulit mencit, juga mutagen poten pada kultur bakteri dan sel mamalia (Yang dkk., 1985). DMBA-3,4-dihidrodiol menyebabkan kanker beberapa kali lebih banyak dibandingkan DMBA sendiri pada inisiasi-promosi, sedangkan DMBA-5,6-;8,9; dan 10,11-dihidrodiol tidak menimbulkan kanker (*cancerigenic*) (Holcomb dan Safe, 1994).

### **C. Organ Mamalia (Mamae)**

Kanker mamae adalah kanker yang paling sering menyerang sel tubuh setelah terjadi gangguan abnormalisasi sel pada mamae (Nansi, 2015; Hadek, 1965). Proses penyembuhan kanker terbagi dalam 3 fase yaitu inflamasi, proliferasi, dan invasi (Wongso dan Iswahyudi, 2013). Ketika kanker pertama kali muncul akan berbentuk seperti buah pir yang terletak di bawah kulit (Adnyana dkk., 2011). Kanker sangat cepat berkembang dalam waktu yang singkat dan melipatgandakan ukurannya setiap bulannya (Wongso dan Iswahyudi, 2013).

Organ kelenjar susu (puting) posisinya ada di bawah bagian tempat menonjol pada bagian yang membesar. Kanker mamae adalah kanker yang biasanya terjadi pada hewan betina terdapat pada kelenjar susu dan indung telur (Hadek, 1965). Kanker mamae biasa berwujud kanker kecil atau besar, dapat berbentuk massa solid atau pembengkakan (Adnyana dkk., 2011).

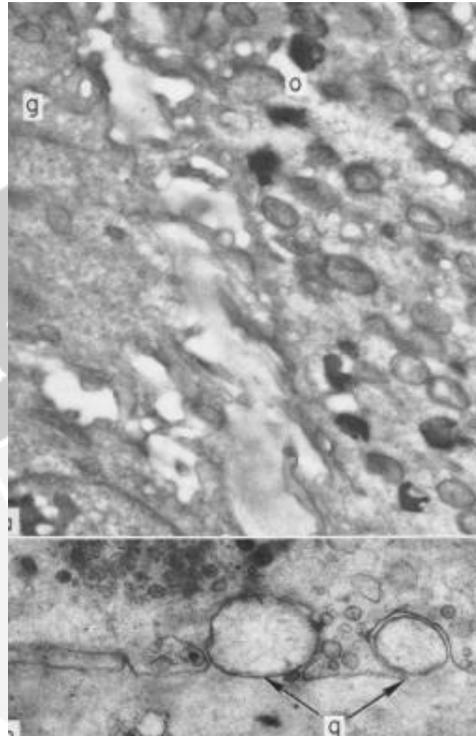
Berikut struktur lapisan organ mammae pada tikus jenis eutherian mammal Hadek (1965):



Gambar 1. Struktur morfologi lapisan pada mammae (*mammary*) (Sumber: Hadek, 1965)

Keterangan: membran lapisan primordial (a); membran membentuk granulosa sel membran (b); lapisan mesotelial membentuk sel lonjong interseluler (c); lapisan menjadi zona pelusida dengan penumbuhan vili (d)

Infeksi organ mammae mempunyai ciri-ciri akan terlihat edema, dan inflamasi pada kulit atau dapat menimbulkan nanah (Constantinou dkk., 2003). Pembuktian nodul atau kanker artifisial dan kanker ini terus dibiarkan maka ukurannya akan bertambah besar hingga pada akhirnya pecah. Infeksi organ akan terlihat edema, dan atau dapat menimbulkan nanah (Rahayu dan Solihat, 2018; Adnyana dkk., 2011).



Gambar 2. Struktur lapisan zona pelusida mammae (*mammary*) (Sumber: Hadek, 1965)

Keterangan: interseluler bentuk bulat (o); granulosa sel membran (g)

Perbedaan gambaran histologis pada lapisan penyusun mammae (Pada gambar 2) bagian jaringan yang telah mengalami atresia yaitu jaringan yang mengalami penebalan antara lapisan celah granulosa (Hadek, 1965; Lu dkk., 2006). Pada organ histopatologi pada kelenjar mammae tikus normal akan terlihat dengan sel epitel dan sel granulosa diantara sel penyusun lapisan membran (Pratiwi dkk., 2010). Organ bagian kanker didapatkan pada bagian menonjol pada bagian kelenjar susu akan terlihat jelas bila dipotong secara melintang (*mammary gland*) (Pratiwi dkk., 2010; Adnyana dkk., 2011).

#### **D. Histo-Patologi Organ Tikus *Sprague-Dawley***

Gambar histologi kanker mammae belum begitu banyak diketahui pada hewan uji selain tikus (Ruddon, 2007). Gambaran histopatologis pada organ

mamae terlihat adanya papilloma pada tikus yang terpapar DMBA (Robbins dkk., 2007). Bahan pewarnaan menggunakan metode pewarnaan khusus berupa Hematoksilin dan Eosin 1% secara histopatologi dapat mendeteksi keberadaan komponen penyusun jaringan atau sel. Pemeriksaan lanjut sel kanker dengan pewarnaan p53 dapat digunakan sebagai penanda peningkatan ekspresi protein tersebut pada jaringan seperti protein ataupun enzim (Ruddon, 2007).

Kanker pada organ yang dilapisi kulit merupakan kanker jinak epitelial, yang ditandai dengan terjadinya penebalan pada lapisan epidermis, secara makroskopis berupa benjolan (Hendra, 2001). Ciri-ciri histologi lapisan yang menebal terjadi pembelahan sel yang tidak terkontrol, dengan bentuk yang tidak beraturan (Gunarso, 1998). Secara mikroskopis, terjadi pembelahan sel yang tidak terkontrol dengan bentuk tidak beraturan (Adnyana dkk., 2011).

Potongan histopatologi sel karsinoma payudara manusia terdiri dari bagian duktus hiperplasia atipikal, duktus hiperplasia, *basal-like*, duktus yang karsinoma. Hiperplasia merupakan proses pembentukan sel kanker secara metastase (Peng, 2017). Perbedaan gambaran histologis pada kelenjar susu dan Glandula mamae (Meiyanto dkk., 2007). Melalui pengecatan Hematoksilin & Eosin pada jaringan puting tikus normal (tanpa perlakuan), komponen yang dapat diamati dalam histologi akan terlihat komponen Asinus normal dengan satu lapis sel epitel (Hadek, 1965). Sel epitel kolumnar dinding duktus laktiferi (3-4 lapis sel) dengan kromatin inti kasar berwarna ungu gelap sel-sel epitel kolumnar duktus laktifer (*mammary gland*) (Husain dkk., 2015).

### E. Tikus *Sprague-Dawley* (*Rattus norvegicus*)

Tikus (*Rattus norvegicus*) galur SD atau *Sprague-Dawley* merupakan tikus yang berasal dari Eropa dan Afrika Utara. Tikus ini termasuk dalam hewan herbivora nonruminan dengan perkembangan sekum karena mirip dengan sistem pencernaan monogastrik seperti rumen pada ruminansia (Besselsen, 2004; Regona dan Sharp, 1998). Tikus digunakan menjadi percobaan karena sistem reproduksi, peredaran darah, pernafasan, metabolisme biokimia dan nutrisi tubuh serta ekskresi mirip manusia. Tikus sebagai hewan coba diujikan karena dapat menderita suatu penyakit jika dipakai dan dilakukan penelitian berdasarkan kerja obat dan toksikologi. Kesamaan metabolisme kerja obat dalam tubuh dan penanganan dalam pengujian (Zhao dkk., 2011).

Ciri khas dari tikus *Sprague-Dawley* ini adalah pertumbuhan berat badan lebih cepat, reproduksi tinggi dan warna bulu pada tubuh berwarna putih (Regona dan Sharp, 1998). Pada penelitian ini akan digunakan hewan tikus *Rattus norvegicus* dengan galur *Sprague-Dawley* yang memiliki kepekaan tinggi terhadap suatu senyawa alami dalam tubuh. Percobaan kanker bagi tikus galur *Sprague-Dawley* jenis kelamin betina karena memiliki sistem anatomi yang hampir mirip terhadap sistem anatomi manusia (Zhao dkk., 2011).

Pengujian bahan alami berdasarkan proses kerja senyawa terhadap target dari jalannya obat di dalam tubuh ditentukan oleh dosis yang ada di tubuh (Regona dan Sharp, 1998). Dalam kasus ini, tikus sudah dipelajari dalam studi kerja nutrisi dan senyawa dalam satuan berat tubuh yang disebut berat badan (BB) pada tikus. Berat badan tikus digunakan untuk menentukan jumlah

banyak senyawa dalam mempelajari kerja target senyawa ke sumber penyakit (Zhao dkk., 2011). Pada umur empat minggu atau lebih, berat tikus putih *Sprague-Dawley* sebesar 40 gram hingga mencapai berat tikus dewasa 200-400 gram (Regona dan Sharp, 1998). Klasifikasi dari tikus (*Rattus norvegicus*) (Besselsen, 2004):

Kingdom : Animalia  
 Filum : Chordata  
 Subfilum : Vertebrata  
 Kelas : Mamalia  
 Subkelas : Theria  
 Ordo : Rodensia  
 Subordo : Sciurognathi  
 Famili : Muridae  
 Subfamili : Murinae  
 Genus : Rattus  
 Spesies : *Rattus norvegicus*  
 Galur : *Sprague-Dawley*

#### **F. Morfologi dan Kandungan Bekicot (*Achatina fulica* (Lam. )B.)**

Bekicot (*Achatina fulica*) merupakan golongan Moluska yang terbesar kedua setelah filum Arthropoda dalam kerajaan binatang (Vermeulen dan Whitten, 1998). Bekicot (*Achatina fulica*) dengan nama genus *Achatina* ditemukan Lamarck di tahun 1799, dengan nama spesies *Achatina fulica* ditemukan oleh Bowdich 1822. Bekicot ditemukan di Bali tahun 1965 di daerah perdalaman Bali, Nusa Penida dan Nusa Lembongan hingga penemuan di sekitarnya (Barker, 2001; Vermeulen dan Whitten, 1998).

Bekicot merupakan hewan gastropoda karena memiliki tubuh lunak, berjalan dengan perut (Gastro) yang dalam hal hewan ini sebagai alat gerak (podos) (Hoffman dkk., 2014). Bekicot adalah salah satu hewan introduksi yang berasal dari pesisir semenanjung timur Afrika dan selatan Amerika

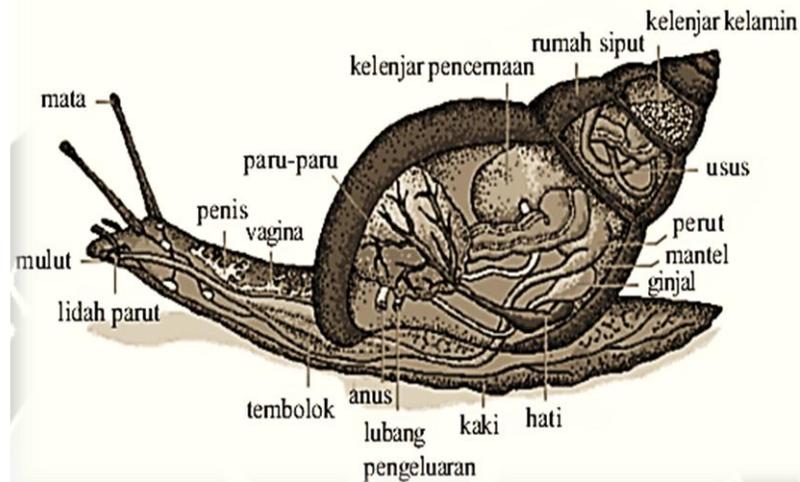
(Vermeulen dan Whitten, 1998). *Giant African land snail* awalnya memiliki habitat alami di Afrika dengan iklim tropis bersuhu hangat (20-30 °C) dan kelembaban tinggi (bisa mencapai 90 %) sepanjang tahun (Pitojo, 2006).

Hewan ini beradaptasi hidup di daerah beriklim sedang (Barker, 2001). Spesies ini menyukai daerah rendah hingga menengah dengan suhu 9-29 °C. *Achatina fulica* mampu bertahan hidup dalam kondisi suhu kurang ideal (misalnya 2 °C) dengan cara hibernasi dan suhu hingga 30 °C dengan aestivasi. Bekicot (*Achatina fulica*) ditemukan di daerah pertanian, pesisir, lahan basah, hutan, zona riparian, dan sebagainya (spesies ini cenderung mudah menginvasi suatu daerah) (Hoffman dkk., 2014; Pitojo, 2006).

Bekicot (*Achatina fulica*) struktur fisik badannya lunak dan dilindungi cangkang. Tubuh bekicot bila dipecahkan cangkangnya akan mengeluarkan lendir berwarna kuning bening melalui ujung cangkang yang lancip (Nurhadi dan Ferbi, 2018). Cangkang bekicot keras, berbentuk kerucut, bewarna kuning kecoklatan dengan garis-garis memanjang coklat tua ataupun coklat kehitaman. Warna hewan ini bisa berbeda-beda bergantung pada lingkungannya (Hoffman dkk., 2014).

Ciri-ciri cangkang berukuran besar, padat, warna buram dan bercak putih coklat, biasanya corak cangkang mengikuti garis pertumbuhan, atau pola dengan garis melengkung. Lapisan terluar dari cangkang (*periostracum*) kuning kecoklatan, permukaan mengkilap dengan tebal lapisan cangkang 1000-1700 mm (Barker, 2001; Vermeulen dan Whitten, 1998). Bekicot adalah hewan nokturnal serta memiliki 2 pasang tentakel pada kepalanya. Sepasang

tentakel atas yang memiliki mata dan sepasang tentakel bawah yang memiliki organ penciuman (Gambar 3) (Nurhadi dan Ferbi, 2018).



Gambar 3. Struktur bagian-bagian morfologi pada tubuh bekicot (*Achatina fulica*) (Barker, 2001).

Morfologi bekicot yaitu terdiri dari cangkang yang berbentuk kerucut dengan ujung lancip (Gambar 8 pada Lampiran). Bekicot dewasa akan memiliki cangkang yang lebih panjang sekitar 6-8 cm (Vermeulen dan Whitten, 1998). Klasifikasi bekicot oleh Barker (2001), taksonomi berikut:

Kerajaan	: Animalia
Subkerajaan	: Bilateria
Infrakerajaan	: Protostomia
Superdivisi	: Lophozoa
Divisi	: Mollusca
Kelas	: Gastropoda
Bangsa	: Stylommatophora
Subbangsa	: Sigmurethra
Infrabangsa	: Holopodopes
Suku	: Achatinidae
Sub suku	: Achatininae
Marga	: Achatina
Jenis	: <i>Achatina fulica</i> (Lam.) Bowdich.

Bekicot dewasa yang berumur sekitar 70 hari memiliki cangkang yang terdiri dari tujuh sampai sembilan ruas lingkaran dan memiliki panjang 5-10 cm (Vermeulen dan Whitten, 1998). Bahan alam ini berupa lendir sebagai pengobatan pada kulit yang terluka dan penyakit kulit lainnya (Cilian dan Filippo, 2018). Bekicot mengeluarkan zat seperti lendir untuk memudahkan mereka bergerak secara lebih halus dan aman dari berbagai bentuk permukaan (terutama permukaan kasar dan tajam) (Hoffman dkk., 2014).

### G. Lendir Bekicot (*Achatina fulica*)

Lendir hasil koleksi atau pengumpulan dari permukaan tubuh bekicot (*Achatina fulica*) berupa cairan kental dengan viskositas yang berbeda setiap pengkoleksian. Lendir dapat sedikit keruh dan berwarna agak kuning hingga coklat tergantung pada cara dan jumlah koleksinya (Ekobon dkk, 2016). Lendir memiliki kelembaban 99 %, 4 mg/cm<sup>3</sup> protein (achasin, mytimacin-AF, lectin), dan 0,7-1,4 mg/cm<sup>3</sup> karbohidrat (Sudjono dkk., 2012),

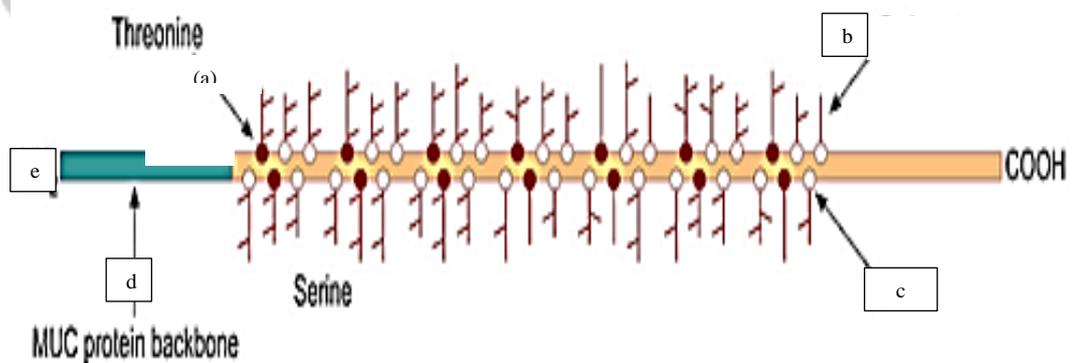
Tabel 1. Parameter identifikasi sampel lendir (*Achatina fulica*) (Sumber: Sudjono dkk. 2012)

Parameter	Hasil Kondisi Lendir bekicot
Warna	Kuning Jernih
Bau	Khas
pH	8,53
Bentuk	Kental
Homogenitas	Homogen

Aktivitas antikanker melalui induksi apoptosis, yang diambil dari suku famili bekicot *Achatina maginata*. Protein antiapoptosis yang dihasilkan lendir bekicot ini akan menghambat ekspresi enzim topoisomerase 1 dan 2 (Lawal dkk., 2015). Inhibitor enzim topoisomerase akan menghambat kerja topoisomerase dan menyebabkan DNA terpotong serta rusak, serta

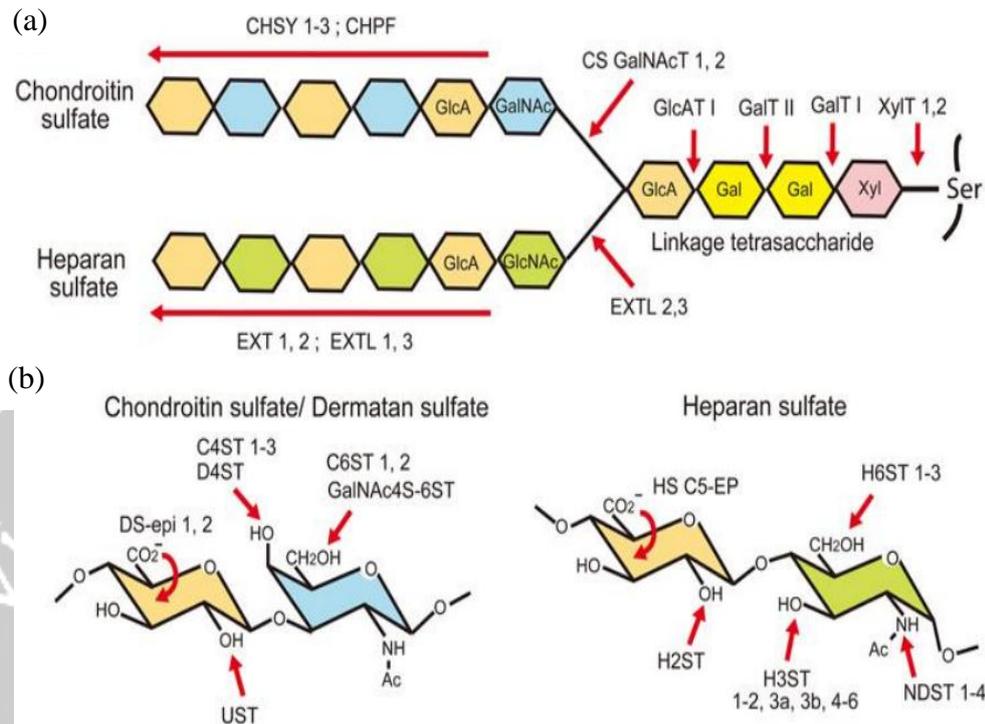
menyebabkan penurunan ekspresi protein antiapoptosis (contonya Bcl-2 dan Bcl-XL). Aktivitas ini mengakibatkan sel tidak dapat terekspresi protein sehingga proses pembuatan sel terhambat dan pada akhirnya akan menghambat pertumbuhan sel kanker (Rose dan Voynov, 2006).

Susunan kimia lendir *Achatina fulica* terdiri dari rantai yang disebut MUC1 (*Mucin 1* atau *cell surface associated*) yang dimulai dari struktur glikoprotein dengan O-glikosilasi (Nuringtyas, 2008; Islam dan Linhart, 2003). Struktur retensi dari residu monomer amino dimulai dari molekul  $\text{NH}_2$  sebagai terminal ujung pada Gambar 4e dibawah, serta satu atau lebih monomer asam amino di tengah yang menjadi rantai berulang (*tandem repeat*), kemudian  $\text{COOH}$  sebagai terminal akhir dapat dilihat pada Gambar 4f. Gambar 4 menunjukkan struktur pada O-glikosilasi biosintesis dari elongasi ke proses terminasi rantai dan dikerjakan oleh enzim *glycosyltransferase* pada retensi rantai berulang asam amino serin (Rose dan Voynov, 2006; Islam dan Linhart, 2003).



Gambar 4. Salah satu struktur kimia dalam lendir berdasarkan pemanjangan asam amino *Serine* (Rose dan Voynov, 2006)

Keterangan: *threonine* (a); *O-glycan* (b); *Serine* (c); *MUC protein backbone* (d); molekul  $\text{NH}_2$  sebagai terminal ujung (e)



Gambar 5. Biosintesis Glikosaminoglikan pada lendir bekicot *Achatina fulica* (Lam.) B.) (Sumber: Islam dan Linhart, 2003; Vieira dkk., 2004; Rose dan Voynov, 2006).

Keterangan: kondroitin sulfat dan heparan sulfat berlangsung di retikulum endoplasma dan aparatus golgi (a); *Heparan sulphate-containing Ndeacetylase/N-sulfotransferase* (NDSTs) yang ditemukan di basal membran (b)

Salah satu biosintesis yang terdapat pada lendir bekicot yaitu adanya kandungan Glikosaminoglikan yang ada terkait dengan menghasilkannya golongan heparan sulfat (Gambar 5) (Rose dan Voynov, 2006; Islam dan Linhart, 2003). Heparan sulfat biasa digunakan dalam pengobatan kanker pada manusia dalam lendir berperan menjadi salah satu proteoglikan yang mengikat dan penyimpanan untuk faktor pertumbuhan fibroblas dasar (*basic FGF*) dalam *Extra Cellular Muscular*. ECM melepaskan fibroblas dasar (bFGF) yang terjadi pada sel kulit (Cilian dan Filippo, 2018; Robbins dkk., 2007).

Kondroitin sulfat dan heparan sulfat merupakan sulfat polisakarida yang bercabang kovalen melekat dengan residu serin dalam protein inti proteoglikan (Islam dan Linhart, 2003). Biosintesis glikosaminoglikan berlangsung di retikulum endoplasma dan apartus golgi, dimulai dengan penambahan residu Xyl ke residu serin tertentu dalam protein inti dengan *xylosyl transferase* (XYLT1, 2), diikuti dengan penambahan dua residu Gal dan residu GlcA oleh *galacto syltransferase-I* (B4GALT7), *galacto syltransferase-II* (B3GALT6), dan *glusuronosiltransferase-I* (B3GAT3). Dalam apartus golgi sintesis kondroitin sulfat (CHSY-1 ke-3) dipolimerisasi oleh faktor polimerisasi kondroitin (CHPF) dan kondroitin sulfat *N-acetyl galacto saminyl-transferases* (CSGalNAcT-1,-2), sedangkan sulfat heparan dipolimerisasi oleh anggota EXT dan Ext1. Selama ini glikosaminoglikan menggunakan ikatan tetrasakarida, langkah ini menentukan panjang rantai kondroitin atau heparan (Rose dan Voynov, 2006; Islam dan Linhart, 2003).

Penelitian Carvalho dkk. (2003), lendir bekicot mengandung acharan sulfat yang merupakan bagian dari glikosaminoglikan dapat menghambat fase proliferasi sel kulit. Bekicot mempunyai karbohidrat dan protein berupa *Achasin* 71-73 kDa dengan kondisi glikoprotein terdiri dari 4.537 karbohidrat dan 6.420 protein menggunakan metode PAS (*Periodic Acid Schiff*) dengan perbandingan komposisi 40:60 (Im dan Kim, 2009). Hasil percobaan Creswell dan Kopiang pada tahun 1981 terdapat kandungan kimia berupa bahan aktif dari cangkang bekicot yang mengandung kalsium dan mukus berwarna kuning jernih yang berbentuk kental menyerupai lendir, serta kandungan dalam daging

yang juga mengandung senyawa tinggi protein (Sulisetyowati dan Oktariani, 2015).

Kandungan lendir bekicot terdiri dari campuran proteoglikan, glikosaminoglikan, enzim glikoprotein, *hyaluronic acid*, peptida antimikrobia, *copper peptides*, dan ion metal (Ekobon dkk, 2016). *Snail mucus* secara prinsip mengandung allantoin, kolagen, protein elastin, asam amino, dan asam glikolat (*glycolic acid*) (Lawal dkk., 2015). Allantoin atau 5-Ureidohydantoin adalah turunan dari *uric acid* yang ditransformasikan oleh enzim uricase. Kandungan ini menyebabkan *desquamating action* sehingga pada akhirnya akan menyebabkan proliferasi sel dan penyembuhan luka (Cilian dan Filippo, 2018).

#### **H. Hipotesis**

Hipotesis pada penelitian potensi lendir bekicot dalam menghambat pertumbuhan karsinogenesis ini adalah:

1. Lendir bekicot (*Achatina fulica*) dapat menghambat diameter kanker mammae pada tikus serta dapat menghambat pertumbuhan jumlah kanker mammae pada tikus akibat diinduksikan zat 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antrasena (DMBA).
2. Perlakuan lendir bekicot (*Achatina fulica*) dapat menyebabkan perubahan secara gambaran histopatologi pada mammae tikus yang diinduksikan zat 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antrasena (DMBA).