

Hubungan Umur dan Jumlah Kelahiran Terhadap Kejadian Tumor Glandula Mammae pada Mencit di Malang Raya

The Association of Age and Number of Parturition with Mammary Gland Tumor Case Rate in Mice in Malang Raya

Maulidi Robingi Mardiyani Wukirani¹, Essly Hervianingsih Adha¹, Sang Ayu Putri Aristya Dewi¹, Ani Setianingrum^{ID}², Dyah Ayu Oktavianie Ardhiana Pratama³,
Andreas Bandang Hardian^{ID}^{3*}

¹Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya, Puncak Dieng Eksklusif, Kalisongo, Dau, Malang 65151, ²Laboratorium Kesehatan Masyarakat Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya, Puncak Dieng Eksklusif, Kalisongo, Dau, Malang 65151, ³Laboratorium Patologi Anatomi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya, Puncak Dieng Eksklusif, Kalisongo, Dau, Malang 65151.

*Corresponding author: andreasbandangh@ub.ac.id

Abstrak

Tumor glandula mammae merupakan tumor yang sering terjadi pada mencit betina dewasa. Kejadian tumor glandula mammae pada mencit betina dapat memengaruhi produktivitas mencit budidaya. Penyebab dari tumor glandula mammae dapat terjadi karena faktor internal yaitu perubahan sel secara spontan karena mutasi dan pengaruh hormon atau faktor eksternal seperti infeksi dari *Mouse Mammary Tumour Virus* (MMTV). Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan umur dan jumlah kelahiran berhubungan dengan kejadian tumor glandula mammae pada mencit betina di Malang Raya. Uji *chi-square* digunakan sebagai metode uji yang digunakan untuk menganalisa hubungan dari umur dan jumlah kelahiran terhadap kejadian tumor glandula mammae pada mencit di Malang Raya. Hasil analisis histopatologi secara deskriptif menunjukkan beberapa jenis tumor yaitu *adenoma*, *adenocarcinoma type A*, dan *adenocarcinoma type B*. Nilai *p* uji *chi-square* antara tingkat kejadian tumour terhadap umur dan jumlah kelahiran berturut-turut adalah 0,004 dan 0,0025 yang menunjukkan bahwa umur dan jumlah kelahiran berhubungan dengan kejadian tumor glandula mammae pada mencit di Malang Raya. Peta distribusi kejadian tumor menunjukkan secara visual bahwa proporsi kejadian tumor glandula mammae pada mencit di Malang Raya lebih tinggi kejadiannya pada daerah yang lebih tinggi. Faktor lain yang mungkin berkaitan dengan lokasi peternakan seperti ketinggian dan suhu perlu dipelajari lebih lanjut pada area studi untuk menjelaskan hubungannya dengan kejadian tumor glandula mammae pada mencit.

Kata kunci: tumor glandula mammae, umur, kelahiran, mencit, peternakan

Abstract

Mammary gland tumours are frequently reported in adult female mice. It broadly affects the productivity and breeding performance of mice in breeding centres. The tumours might occur spontaneously due to internal factors such as genetic mutation and hormonal disturbance, however, external causes such as Mouse Mammary Tumour Virus (MMTV) infection was also reported. This study aimed to prove that age and number of parturition associate with mammary gland tumour case rate in female mice in Malang Raya. Chi-square tests were employed to analyse the association between risk factors and mammary gland tumour case rate in this study. Histopathologic analysis described three subtypes of mammary gland tumours in mice which were adenoma, adenocarcinoma type A and adenocarcinoma type B. Chi-square tests results of tumour case rate toward age and number of parturitions were consecutively 0,004 and 0,0025 which indicated that age and number of parturitions were associated with mammary gland tumours case rate in mice in Malang Raya. The mapping of tumour case distribution visually showed a trend that higher disease proportions were spotted in higher altitude of sampling location. This might relate to the geographical breeding characteristics or temperature which needs further study to explore the association of spatial factors with the mammary tumour incidence in mice.

Keywords: mammary gland tumour, age, parturition, mice, breeding

Received: 6 Januari 2022

Revised: 25 Januari 2022

Accepted: 1 Maret 2022



PENDAHULUAN

Massa superfisial merupakan massa yang terdapat di permukaan tubuh dan dapat dilihat secara langsung dengan mata telanjang. Massa ini biasanya terdapat di lapisan kulit atau berada di bawah kulit sehingga pembesaran dapat dilihat dari luar tubuh. Massa abnormal superfisial dapat berupa massa neoplastik dan massa nonneoplastik (Zachary, 2017). Massa neoplastik merupakan massa abnormal yang pertumbuhan selnya tidak terkendali dan tidak terkoordinasi yang terus tumbuh walaupun kausa telah berhenti (Fuad, 2017). Massa nonneoplastik merupakan massa yang pertumbuhannya hanya pada satu lokasi, lambat dan tidak bersifat neoplastik seperti sel neoplasma (Kamaliani dan Gorda, 2017).

Tumor glandula mammae sering terjadi pada mencit betina. Mencit betina yang memasuki usia dewasa memiliki potensi yang besar untuk mengalami tumor glandula mammae. Kelahiran dan produksi susu juga memengaruhi terjadinya tumor glandula mammae (Raafat *et al.*, 2012). Hal ini berkaitan dengan hormon pada proses reproduksi dan laktasi yang dapat memicu perubahan pada sel. Perubahan sel atau mutasi pada sel epitelial glandula mammae akan memicu terjadinya tumor. Nutrisi dan hormon pendukung seperti progesteron, estrogen, dan prolaktin yang terus menyuplai sel tumor selama proses reproduksi akan membuat sel terus menerus mengalami proliferasi (Obr dan Edwards, 2011). Prevalensi kejadian tumor glandula mammae pada mencit betina cukup tinggi yaitu 30%-90%. Tumor glandula mammae yang terjadi secara spontan prevalensinya mencapai 30% (Prejean *et al.*, 1973). Prevalensi tumor glandula mammae dapat mencapai angka 90% dikarenakan *Mouse Mammary Tumor Virus* (MMTV) yang penularannya dapat melalui susu induk (Faedo *et al.*, 2007).

Peternakan mencit di Malang tersebar di tiga wilayah yaitu di Kota Malang, Kabupaten Malang, dan Kota Batu. Peternakan mencit tersebut menyuplai mencit untuk kebutuhan penelitian, pembelajaran juga untuk keperluan pakan hewan. Konsumen dari para peternak mencit ini dari berbagai kalangan mulai dari

individu, kebun binatang hingga universitas. Pembeli individu ini biasanya merupakan pemilik hewan yang mengonsumsi daging sebagai makanan utamanya seperti ular. Selain individu juga terdapat kebun binatang dimana mereka memiliki burung raptor yang makanan utamanya adalah daging. Mencit untuk keperluan penelitian biasanya dikirimkan ke laboratorium milik universitas-universitas yang berada di Malang Raya.

Faktor resiko yang dapat memengaruhi kejadian tumor glandula mammae diantaranya yaitu umur dan kelahiran (Raafat *et al.*, 2012). Peternak biasanya akan memelihara indukan mencit hingga mereka tua dan reproduksinya menurun yaitu jumlah anak yang dilahirkan semakin sedikit. Mencit yang memiliki abnormalitas seperti tumor glandula mammae dan reproduksinya menurun akan diafkir oleh peternak. Tumor glandula mammae dengan prevalensi yang tinggi dapat menyebabkan kerugian pada peternak. Mencit yang seharusnya dapat produktif lebih panjang akan diafkir dikarenakan pembeli akan lebih memilih mencit yang sehat terutama mencit yang akan digunakan untuk penelitian.

Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi jenis subtype tumor glandula mammae dan pengaruh umur serta jumlah kelahiran terhadap kejadian tumor tersebut. Selain itu, informasi yang dihasilkan diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup mencit di lingkup peternak dengan melakukan manajemen pemeliharaan dan *breeding* dan mengurangi kejadian tumor glandula mammae.

METODE PENELITIAN

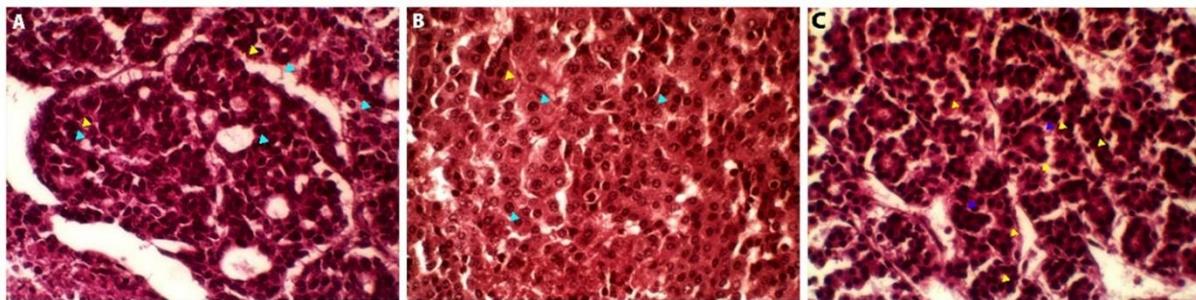
Penelitian ini telah memperoleh dokumen laik etik No: 071-KEP-UB-2020 dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya. Studi kasus-kontrol diterapkan dengan metode koleksi spesimen secara purposif berdasar identifikasi secara visual terhadap ada tidaknya massa abnormal superfisial pada sisi ventral tubuh mencit.

Penelitian dilaksanakan dari bulan Juni 2020 hingga Agustus 2020 di Laboratorium Patologi

Anatomi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya. Pembuatan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi dan Laboratorium Histologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya berdasar protokol yang berlaku di laboratorium.

Analisis yang digunakan dalam penelitian ini

adalah analisis *chi-square* berdasarkan umur dan jumlah kelahiran mencit yang mengalami tumor glandula mammae dan mencit sehat di Malang Raya. Identifikasi jenis tumor glandula mammae menggunakan analisis deskriptif berdasarkan morfologi sel dan komposisi jaringan tumor. Pembuatan peta distribusi menggunakan aplikasi QGIS Desktop 3.4.5.



Gambar 1. Komparasi visual histopatologi (A) *adenocarcinoma type A*, (B) *adenocarcinoma type B*, (C) *adenoma*. Tampak adanya anisokariosis (panah biru) dan multinuklei (panah kuning).

Tabel 1. Matriks proporsi kelompok umur terhadap kejadian tumor

Parameter	Kejadian Tumor		Total	<i>p-value</i> ³	<i>Odds Ratio</i>		
	Ada	Tidak					
Umur	<i>Juvenile</i>	N ¹	15	50	65	0,004	0,284
		% ²	23,1%	76,9%	100%		
	<i>Adult</i>	N	19	18	37		
		%	51,4%	48,6%	100%		
Total	N	34	68	102			
	%	33,3%	66,7%	100%			

¹Notasi N adalah jumlah dalam bilangan bulat,

²Notasi % adalah jumlah dalam persentase,

³*p-value* pada $\alpha=0,05$.

Tabel 2. Matriks proporsi jumlah kelahiran terhadap kejadian tumor

Parameter	Kejadian Tumor		Total	<i>p-value</i> ³	<i>Odds Ratio</i>		
	Ada	Tidak					
Jumlah Kelahiran	<i>Early</i>	N ¹	18	51	69	0,025	0,375
		% ²	26,1%	73,9%	100%		
	<i>Late</i>	N	16	17	33		
		%	48,5%	51,5%	100%		
Total	N	34	68	102			
	%	33,3%	66,7%	100%			

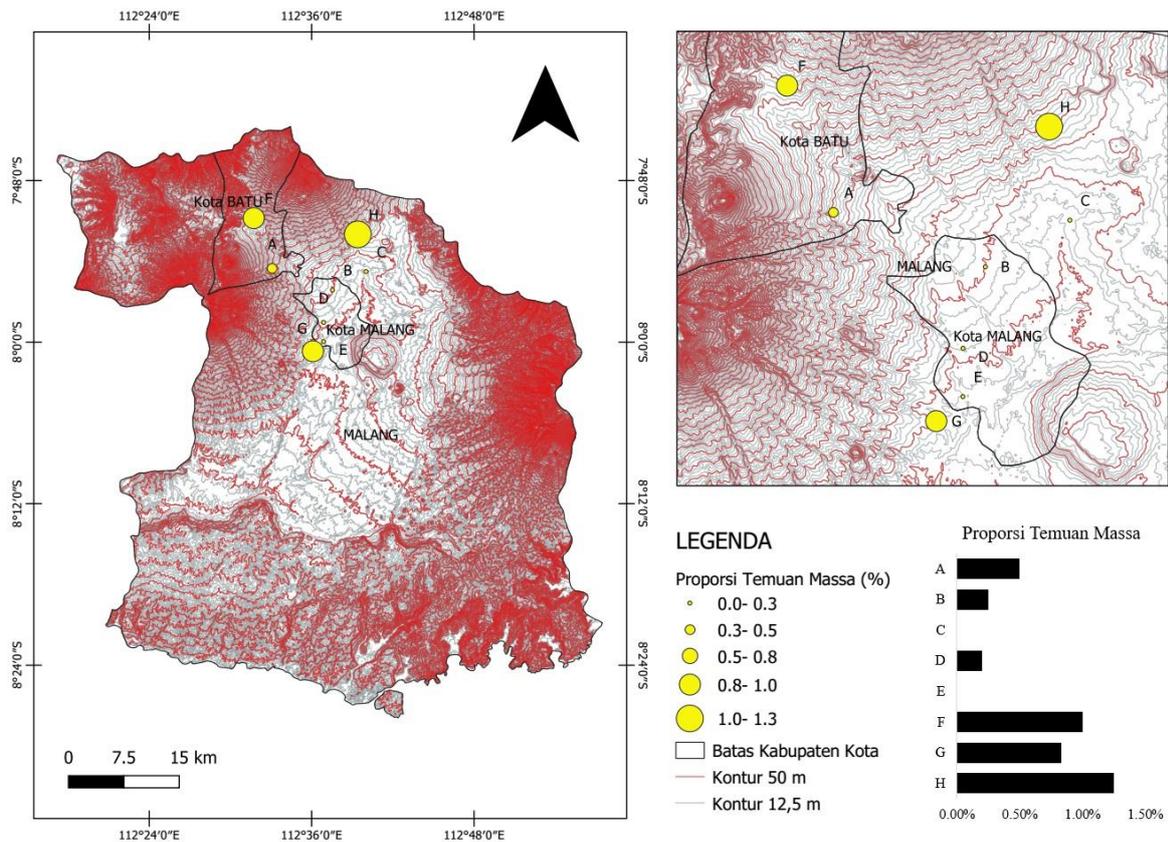
¹Notasi N adalah jumlah dalam bilangan bulat,

²Notasi % adalah jumlah dalam persentase,

³*p-value* pada $\alpha=0,05$.

Tabel 3. Jumlah temuan tumor glandula mammae pada mencit di Malang Raya

Titik Koleksi	Ketinggian (mdpl)	Kabupaten/Kota	Total Populasi	Temuan Tumor	Proporsi Kejadian
A	800	Kota Batu	200	1	0,5%
B	490	Kota Malang	1200	3	0,25%
C	450	Kabupaten Malang	300	0	0%
D	470	Kota Malang	500	1	0,2%
E	430	Kota Malang	200	0	0%
F	1000	Kota Batu	100	1	1%
G	500	Kabupaten Malang	120	1	0,83%
H	550	Kabupaten Malang	2000	25	1,25%



Gambar 2. Peta distribusi kejadian tumor glandula mammae pada mencit di Malang Raya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Identifikasi sampel tumor glandula mammae menemukan tiga jenis subtype tumor yaitu *adenoma*, *adenocarcinoma type A*, dan *adenocarcinoma type B* (Gambar 1). Semua spesimen menunjukkan gambaran anisokariosis dan multinuklei pada sel-sel penyusun massa. Spesimen *adenoma* menunjukkan anisokariosis dan multinuklei yang relatif lebih rendah jumlahnya (Goldschmidt et al., 2011).

Nekrosis ataupun figur mitotik pada spesimen *adenoma* relative lebih jarang ditemukan daripada subtype lainnya. Sampel *adenocarcinoma type A* dan *type B* menunjukkan jumlah sel-sel dengan anisokariosis dan multinuklei yang relatif tinggi. Figur mitotik dan nekrosis lebih sering ditemukan pada gambaran histopatologis spesimen *adenocarcinoma type A* dan *type B* (Jang et al., 2011). Perbedaan yang ditunjukkan antara spesimen *adenocarcinoma type A* dan *type B* adalah pada *adenocarcinoma type A* terdapat struktur glandular yang lebih padat

oleh sel. *Adenocarcinoma type B* menunjukkan pola yang lebih pleomorfik (Frith dan Ward, 1988).

Hubungan Umur dan Jumlah Kelahiran terhadap Tumor Glandula Mammae

Kejadian tumor glandula mammae pada mencit di Malang Raya dihubungkan dengan dua parameter yaitu umur dan jumlah kelahiran. Analisa menggunakan uji *chi-square* dilakukan berdasar pembagian kelompok umur dan jumlah kelahiran. Kelompok umur dibagi menjadi *post-natal* (0-2), *adolescence* (2-4), dan *adult* (>4). Kelompok jumlah kelahiran dibagi menjadi *early* (≤ 3) dan *late* (>2) (Brust *et al.*, 2015). Hubungan antara umur dan jumlah kelahiran terhadap kejadian tumor glandula mammae di Malang Raya dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Parameter umur pada uji dibagi menjadi dua kelompok yaitu *juvenile* dan *adult*. Kelompok *juvenile* merupakan mencit dengan umur 0-4 bulan, yaitu mencit dari fase *post-natal* hingga *young adult*. Kelompok ini merupakan kelompok mencit yang secara seksual atau pertumbuhan hormonnya masih belum matang sempurna. Kelompok *adult* merupakan kelompok mencit dewasa berumur lebih dari empat bulan yang secara reproduksi telah matang sempurna (Brust *et al.*, 2015). Hasil yang didapatkan dari parameter umur setelah dilakukan uji *chi-square* adalah nilai P (*p-value*) sebesar 0,004 sehingga $p < 0.05$ (Tabel 1). Berdasar hasil uji tersebut, umur mencit berhubungan nyata dengan kejadian tumor glandula mammae di Malang Raya. Nilai *odds ratio* yaitu 0,284 yang menunjukkan bahwa mencit berumur lebih dari empat bulan berpotensi mengalami tumor glandula mammae 0,284 kali lebih tinggi dibandingkan mencit dengan umur kurang dari empat bulan.

Umur yang berpengaruh pada kejadian tumor glandula mammae kemungkinan disebabkan oleh komposisi sel epitelial pada glandula mammae yang semakin banyak akibat menurunnya *triiodothyronine* (T3) saat mencit menua. Fungsi dari *triiodothyronine* (T3) adalah untuk mengurangi proliferasi sel epitelial glandula mammae dan menghalangi ekspresi protein siklin D1 (Provinciali *et al.*, 1991).

Protein siklin D1 merupakan protein yang meningkatkan proliferasi sel epitelial glandula mammae (Raafat *et al.*, 2012). Jika T3 menurun, maka tidak ada yang mengurangi proliferasi sel epitelial glandula mammae dan menghalangi ekspresi protein siklin D1. Hal ini menyebabkan proliferasi sel epitelial glandula mammae menjadi tidak terkendali (Muraoka *et al.*, 2001).

Parameter jumlah kelahiran pada uji dibagi menjadi dua kelompok yaitu *early* dan *late*. Kelompok *early* adalah mencit yang telah melahirkan hingga tiga kali (Husby *et al.*, 2018) sedangkan pada kelompok *late* adalah mencit yang telah melahirkan lebih dari tiga kali. Hasil yang didapatkan dari parameter jumlah kelahiran yaitu nilai P sebesar 0,025 sehingga $p < 0.05$ (Tabel 2). Hal ini menunjukkan bahwa jumlah kelahiran berhubungan nyata dengan kejadian tumor glandula mammae di Malang Raya. Nilai *odds ratio* yaitu 0,375 mengindikasikan bahwa mencit betina yang telah melahirkan lebih dari tiga kali berpotensi mengalami tumor glandula mammae 0,375 kali lebih tinggi dibandingkan mencit betina yang melahirkan kurang dari tiga kali. Hal ini mungkin disebabkan oleh hormon yang meningkat dan sering memapar sel epitelial pada saat kelahiran dan laktasi sehingga berpotensi menyebabkan terjadinya mutasi *axis signaling* progesteron/PR+ dan autokrin dan menyebabkan terjadinya tumor glandula mammae. Hal ini juga berkaitan dengan ikatan ER α dengan gen p53 yang merupakan supresor tumor yang memicu tumbuhnya tumor ketika terjadi bermutasi. Selain itu prolaktin yang diekspresikan berlebihan akan menyebabkan tumor glandula mammae pada mencit dikarenakan akan berikatan dengan ER α yang nantinya memicu ikatan dengan gen p53 (Mohibi *et al.*, 2011).

Distribusi Tumor Glandula Mammae pada Mencit di Malang Raya

Peternakan mencit tersebar hampir di seluruh wilayah Malang Raya yang meliputi Kota Malang, Kabupaten Malang, dan Kota Batu. Distribusi tumor glandula mammae pada mencit di Malang Raya dapat dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 2.

Berdasarkan Tabel 3, dari delapan peternakan mencit yang tersebar di wilayah Malang Raya, kejadian tumor glandula mammae ditemukan pada enam peternakan mencit. Peternakan mencit yang memiliki proporsi kejadian tinggi yaitu peternakan H dengan proporsi kejadian mencapai 1,25% dari total populasi dan peternakan milik G dengan proporsi kejadian 0,83% dari total populasi. Terdapat dua peternakan mencit dengan proporsi kejadian 0% yaitu peternakan C dan milik E.

Pada Gambar 2 dapat dilihat proporsi kejadian tumor glandula mammae pada mencit cenderung lebih besar pada daerah yang lebih tinggi dibandingkan dengan peternakan mencit pada lokasi yang lebih rendah. Semakin tinggi lokasi peternakan, maka suhu akan lebih rendah atau yang disebut dengan *lapse rate* (laju susut suhu). *Lapse rate* merupakan penurunan suhu terhadap ketinggian atmosfer (Lisnawati dkk., 2017). Repasky *et al.* (2013) juga melaporkan bahwa lingkungan dengan suhu rendah atau dingin dapat memungkinkan meningkatkan tingkat kejadian tumor.

KESIMPULAN

Umur dan jumlah kelahiran berhubungan terhadap kejadian tumor glandula mammae pada mencit di Malang Raya. Semakin tua umur mencit, maka semakin tinggi risiko terjadinya tumor glandula mammae. Mencit yang berumur lebih dari empat bulan berpotensi 0,284 kali mengalami tumor glandula mammae. Begitu juga dengan jumlah kelahiran, seiring dengan kelahiran yang terus bertambah, maka semakin tinggi risiko terjadinya tumor glandula mammae pada mencit. Mencit yang melahirkan lebih dari tiga kali berpotensi 0,375 kali mengalami tumor glandula mammae.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dilaksanakan melalui skema Hibah DPP SPP Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya 2020.

DAFTAR PUSTAKA

- Brust, V., Schindler, P. M., & Lewejohann, L. (2015). Lifetime development of behavioural phenotype in the house mouse (*Mus musculus*). *Frontiers in Zoology*, 12, 1-14.
- Faedo, M., Hinds, L. A., Singleton, G. R., & Rawlinson, W. D. (2007). Prevalence of Mouse Mammary Tumor Virus (Mmtv) in Wild House Mice (*Mus Musculus*) in Southeastern Australia. *Journal of Wildlife Diseases*, 43, 668-674.
- Frith, C. H., & Ward, J. M. (1988). Colour Atlas of Neoplastic and Non-neoplastic Lesions in Aging Mice. Elsevier Science Publishers BV.
- Fuad, Y. (2017). Stabilitas Sistem Dinamik Pertumbuhan Sel Kanker dengan Terapi Radiasi. *Jurnal Ilmiah Matematika*, 3(1).
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*, 48, 117-131.
- Husby, A., Wohlfahrt, J., Øyen, N., & Melbye, M. (2018). Pregnancy duration and breast cancer risk. *Natural Communication*, 9, 4255-4255.
- Jang, S., Gardner, J., & Ro, J. (2011). Diagnostic Approach and Prognostic Factors of Cancers. *Advances in Anatomic Pathology*, 18, 165-72.
- Kamaliani, B. R., & Gorda, I. W. (2017). Tumor Non-neoplastik Akibat Mycotic Dermatitis pada Anjing. *Jurnal Veteriner*, 6, 314-319.
- Lisnawati, L., Makmur, E., & Permana, D. (2017). Profil Lapse Rate Vertikal di Wilayah Indonesia (Vertical Lapse Rate Profile over Indonesia).

- Mohibi, S., Mirza, S., Band, H., & Band, V. (2011). Mouse models of estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Carcinogenic*, 10, 35–35.
- Muraoka, R. S., Lenferink, A. E., Simpson, J., Brantley, D. M., Roebuck, L. R., Yakes, F. M., & Arteaga, C. L. (2001). Cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) is required for mouse mammary gland morphogenesis and function. *Journal of Cell Biology*, 153, 917–932.
- Obr, A., & Edwards, D. (2011). The Biology of Progesterone Receptor in the Normal Mammary gland and in Breast Cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 357, 4–17.
- Prejean, J. D., Peckham, J. C., Casey, A. E., Griswold, D. P., Weisburger, E. K., & Weisburger, J. H. (1973). Spontaneous Tumors in Sprague-Dawley Rats and Swiss Mice. *Cancer Research*, 33, 2768.
- Provinciali, M., Muzzioli, M., Stefano, G. D., & Fabris, N. (1991). Recovery of spleen cell natural killer activity by thyroid hormone treatment in old mice. *Natural Immunity and Cell Growth Regulation*, 10(4), 226–36.
- Raafat, A., Strizzi, L., Lashin, K., Ginsburg, E., McCurdy, D., Salomon, D., Smith, G. H., Medina, D., & Callahan, R. (2012). Effects of age and parity on mammary gland lesions and progenitor cells in the FVB/N-RC mice. *PLoS One*, 7, e43624–e43624.
- Repasky, E. A., Evans, S. S., & Dewhirst, M. W. (2013). Temperature matters! And why it should matter to tumor immunologists. *Cancer Immunology Research*, 1, 210–216.
- Zachary, J. F. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 6th ed. Elsevier, Missouri.
