

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK UMBI DAUN DEWA
(*Gynura pseudochina*) TERHADAP PRODUKSI NITRIT OKSIDA MAKROFAG MENCIT C3H
YANG DIINOKULASI SEL ADENOKARSINOMA MAMMA**

ARTIKEL ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi
syarat dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

Disusun oleh:

**Maria Ayu S. N.
NIM : G2A 002 108**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2006**

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui oleh dosen pembimbing, artikel Ilmiah dari:

Nama : Maria Ayu Setyawati N.

NIM : G2A 002 108

Fakultas : Kedokteran

Program Studi : Pendidikan Dokter

Universitas : Diponegoro, Semarang

Bagian : Histologi

Judul : PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK UMBI DAUN DEWA (*Gynura pseudochina*)
TERHADAP PRODUKSI NITRIT OKSIDA MAKROFAG MENCIT C3H YANG
DIINOKULASI SEL ADENOKARSINOMA MAMMA

Pembimbing : dr. Neni Susilaningsih,MSi

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh Program Sarjana Kedokteran.

Semarang, 7 Juli 2006

Menyetujui,
Pembimbing

dr. Neni Susilaningsih, MSi
NIP. 131 832 243

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK UMBI DAUN DEWA (*GYNURA PSEUDOCHINA*) TERHADAP PRODUKSI NITRIT OKSIDA MAKROFAG MENCIT C3H YANG DIINOKULASI SEL ADENOKARSINOMA MAMMA

Maria Ayu S N^{*)}, Neni Susilaningsih^{**)}

ABSTRAK

Latar Belakang : Adenokarsinoma mamma merupakan penyebab keenam kematian di Indonesia. Daun dewa (*Gynura pseudochina*) sebagai alternatif pengobatan penyakit termasuk kanker, mengandung minyak atsiri, flavonoid, saponin dan tanin. Minyak atsiri dapat menaikkan produksi nitrit oksida (NO) sebagai salah satu mekanisme makrofag dalam membunuh sel tumor.

Tujuan : Membuktikan pengaruh ekstrak umbi *Gynura pseudochina* terhadap produksi NO makrofag pada mencit C3H yang diinokulasi sel adenokarsinoma mamma.

Metode: Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan *the post test only control group design* menggunakan 25 mencit C3H dengan kriteria spesifik. Semua mencit adaptasi satu minggu kemudian dibagi secara acak menjadi 5 kelompok: (K1) Kontrol tanpa perlakuan; (K2) diinokulasi sel kanker; (P1), (P2), (P3) diinokulasi sel kanker kemudian diberi ekstrak umbi *Gynura pseudochina* dengan dosis 0.123 mg; 0.246 mg; 0.492 mg per hari. Setelah 3 minggu makrofag peritoneal diambil dari semua mencit kemudian diperiksa produksi NO.

Hasil : Hasil uji *Kruskal-Wallis* didapatkan perbedaan yang tidak signifikan ($p=0.278; p>0.05$) sehingga tidak dilanjutkan dengan uji beda antar kelompok.

Kesimpulan : Pemberian ekstrak umbi *Gynura pseudochina* tidak memberikan perubahan yang bermakna pada produksi NO makrofag mencit C3H yang telah diinokulasi sel adenokarsinoma mamma.

Kata Kunci : Ekstrak umbi *Gynura pseudochina*, produksi nitrit oksida makrofag, adenokarsinoma mamma.

^{*)} Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

^{**)} Staf Pengajar Ilmu Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Undip

PENDAHULUAN

Adenokarsinoma mamma, menempati peringkat ke enam penyebab kematian di Indonesia, merupakan salah satu penyakit kanker yang paling banyak diperbincangkan karena keganasannya yang seringkali berakhir dengan kematian.¹ Maraknya pengobatan alternatif menawarkan penyembuhan akan berbagai penyakit tidak terkecuali kanker. Bermunculanlah berbagai nama tanaman baru. Salah satunya berasal dari species *Gynura* yang kerap digunakan sebagai bahan pengobatan tradisional yaitu daun dewa (*Gynura pseudochina*). Tanaman ini termasuk famili Asteraceae atau Compositae.²

Daun dewa sendiri mengandung senyawa alkaloid dan saponin yang kerap berkhasiat sebagai antineoplastik dan antimikroba. Sementara itu, kandungan flavonoidnya berkhasiat sebagai antiseptik, antikanker

dan antioksidan.^{2,3,4,5} Terdapat juga minyak atsiri yang bersifat antimikroba sebagaimana peranannya dalam memacu makrofag dalam menghasilkan Nitrit Oksida (NO).⁶ Produksi NO merupakan salah satu mekanisme makrofag dalam membunuh sel tumor.⁷

NO disintesa dengan prekursor asam amino L-arginin, serta resiklingnya adalah L-sitrulin. Reaksi ini dikatalase oleh enzim NO syntase (NOS). Saat ini telah diketahui ada 3 bentuk dari NOS yaitu : endotelial (eNOS), neuronal dan *macrophage inducible isoenzymes* (iNOS).⁸ Molekul NO bersifat toksik pada berbagai sel, namun bila terdapat dalam sel darah merah NO makrofag dapat membunuh sel tumor, jamur, dan bakteri. Ekspresi *inducible* NOS dapat mempengaruhi pertumbuhan tumor dan metastasis dengan regulasi vasodilatasi dan agregasi platelet, inhibisi angiogenesis, serta induksi apoptosis.⁷ Mekanisme penghancuran sel oleh NO dengan cara apoptosis dan nekrosis ditingkatkan dengan pemberian NO dosis tinggi.⁹ Selain itu ternyata NO juga memiliki aktivitas antimikrobal yang mekanisme pastinya belum diketahui.⁷

Telah banyak penelitian yang dilakukan pada tanaman ini, baik batang, daun maupun umbinya. Namun peneliti tergerak untuk melihat khasiat umbinya dalam pengobatan kanker dengan memakai tolok ukur produksi NO makrofag. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak umbi terhadap produksi NO makrofag mencit C3H yang telah diinokulasi sel adenokarsinoma mamma.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Histologi dan Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro selama kurang lebih 6 bulan. Ruang lingkup keilmuan penelitian ini meliputi bidang Histologi, Imunologi dan Farmakologi.

Berdasarkan tujuan yang hendak dicapai, maka jenis penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian eksperimental (*the post test only control group design*) dengan jumlah sampel penelitian 25 ekor mencit C3H betina yang berumur 6 bulan, berat \pm 20 gram dan tidak tampak cacat secara anatomis yang diperoleh dari Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang.

Besar sampel penelitian ditentukan berdasarkan ketentuan WHO, yaitu jumlah sampel 5 ekor per kelompok.¹⁰ Sebelum mendapatkan perlakuan, 25 ekor mencit C3H mengalami masa adaptasi selama 1 minggu. 25 ekor mencit tadi dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit yang ditentukan secara acak dikandangkan per tiap kelompoknya dan mendapatkan ransu pakan standar

(pelet) dan minum.

Pembagian kelompok perlakuan :

- Kelompok I (K1) : tidak diberi perlakuan
- Kelompok II (K2) : diinokulasi sel kanker
- Kelompok III (P1) : diberi ekstrak umbi daun dewa dengan dosis 0,123 mg/ekor/hari
- Kelompok IV (P2) : diberi ekstrak umbi daun dewa dengan dosis 0,246 mg/ekor/hari
- Kelompok V (P3) : diberi ekstrak umbi daun dewa dengan dosis 0,492 mg/ekor/hari

Ekstrak didapat dari Laboratorium MIPA Universitas Diponegoro. Ketiga kelompok yang diberi ekstrak sebelumnya diinokulasi sel kanker dan ditunggu hingga ditemukan benjolan barulah dimulai pemberian ekstrak. Kemudian mencit diberi perlakuan sesuai dengan pembagian kelompok di atas. Setelah perlakuan selama 3 minggu, semua mencit diterminasi. Makrofag diisolasi dari rongga peritoneum mencit dengan metode Ding dan Lewis. Selanjutnya dilakukan pengukuran produksi NO dari kultur makrofag dengan metode modifikasi Gries dan Ding et al.⁷

Data yang diperoleh dari 5 kelompok sampel diolah dengan program komputer SPSS 13.0 dengan taraf signifikansi $p \leq 0.05$ jika terdapat perbedaan yang bermakna.

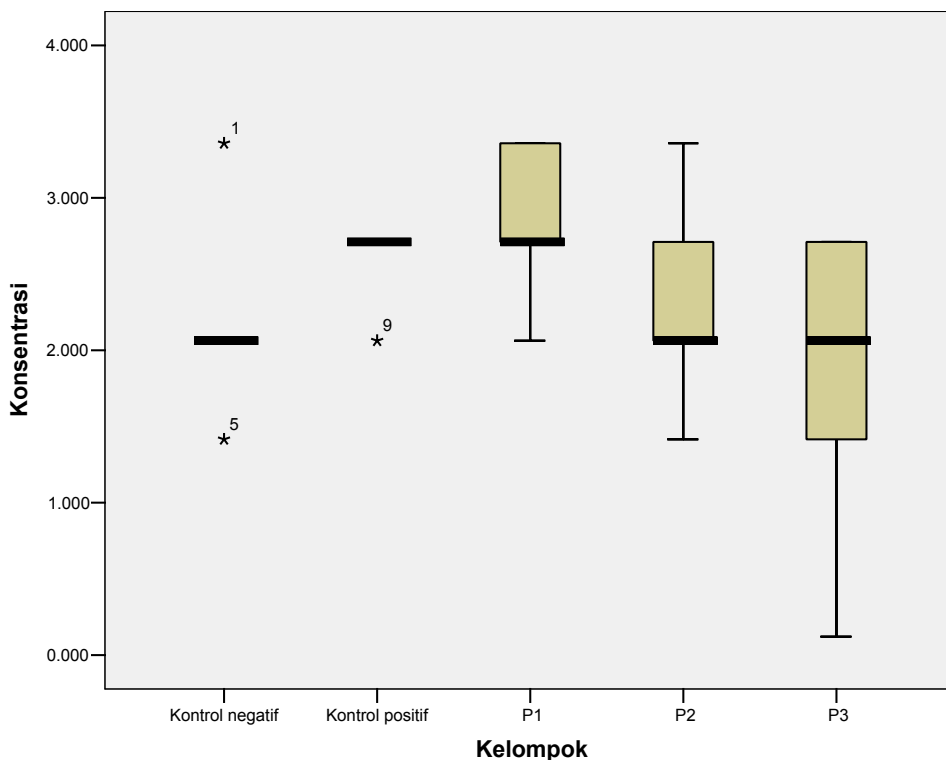
HASIL

Kadar Nitrit Oksida (NO) dari sampel tiap kelompok perlakuan dihitung dengan menggunakan metode modifikasi Gries.⁷ Hasil reaksinya dibaca pada ELISA reader, dari pengukuran tersebut dapat dilihat kadar NO pada tabel 1 dan gambar 1.

Sampel	K1	K2	P1	P2	P3
1	3.358	2.711	3.358	2.063	2.063
2	2.063	2.711	2.711	2.063	1.416
3	2.063	2.711	3.358	3.358	2.711
4	2.063	2.063	2.711	2.711	2.711
5	1.416	2.711	2.063	1.416	.121
Rerata	2.193	2.581	2.840	2.322	1.804

Tabel 1. Kadar Nitrit Oksida (NO) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (μM)

Untuk uji normalitas data digunakan uji *Saphiro-Wilk*, didapatkan untuk tiap kelompok baik kelompok K1, P1, P2 maupun P3 tingkat signifikansinya di atas 0.05 (0.135; 0.314; 0.814; 0.314 lebih besar dari 0.05) namun untuk K2 didapat tingkat signifikansinya di bawah 0.05 (0.000 kurang dari 0.05) maka dapat diketahui bahwa distribusi data tidak normal, sehingga uji statistik non-parametrik dapat diterapkan. Uji statistik selanjutnya yaitu uji analisa *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui ada perbedaan bermakna atau tidak dari kadar NO pada seluruh kelompok perlakuan. Jika terdapat perbedaan bermakna pada seluruh kelompok perlakuan kemudian dilanjutkan dengan uji statistik berikutnya yaitu *Mann-Whitney*.



Gambar 1. Grafik rerata kadar Nitrit Oksida (NO) tiap kelompok perlakuan

Hasil uji analisa dengan menggunakan *Kruskal-Wallis* diperoleh perbandingan tiap kelompok tingkat signifikansinya lebih dari 0.05. Dari hasil tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan kadar NO yang bermakna pada kelima kelompok tersebut sehingga tidak dapat dilanjutkan dengan uji statistik *Mann-Whitney*.

PEMBAHASAN

Hasil K1 merupakan hasil dari mencit kontrol negatif (tanpa perlakuan) maka dapat dikatakan kadar NO pada kondisi itu adalah kadar NO normal pada mamalia. Daun dewa memiliki banyak kandungan kimia di dalamnya. Salah satunya yaitu minyak atsiri. Pada dosis P1 ternyata belum sanggup mengaktivasi peran dari minyak atsiri dalam memproduksi NO sehingga pada box plot nilai median P1= K2. Pada dosis P2 dan P3

ditemukan bahwa kadar NO pada daun dewa menurun jika dibandingkan P1. Hal ini disimpulkan pada dosis tersebut dimungkinkan lebih didominasi oleh peran aktif kandungan kimia lainnya misalnya flavonoid. Flavonoid dapat menghambat oksidasi makrofag yang nantinya memungkinkan diikuti dengan pengendalian produksi NO.¹¹ Proses inhibisi yang terlalu kuat hingga akhirnya produksi NO kembali pada keadaan normal yaitu seperti K1. Seperti yang telah kita ketahui NO merupakan radikal bebas, jika berlebih dapat bersifat toksik.⁸ Hasil P2 dan P3 tidak berarti peranan minyak atsiri dalam memproduksi NO tidak ada. Namun dikendalikan pengaturan produksi NO justru oleh karena zat kandungan lain tadi supaya tidak berefek toksik pada tubuh. Dalam penelitian ini dapat dikatakan karena kadar NO yang dihasilkan tidak bermakna secara keseluruhan maka peranan minyak atsiri dalam memproduksi NO tidak begitu berpengaruh dalam terapi kanker. Hal ini tidak berarti bahwa daun dewa tidak efektif untuk terapi kanker, mengingat masih ada kandungan lain di dalamnya yang memungkinkan daun dewa sebagai antikanker dengan mekanisme yang berbeda.¹¹

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak umbi daun dewa tidak memberikan pengaruh yang bermakna pada produksi NO mencit C3H yang telah diinokulasi sel adenokarsinoma mamma.

SARAN

Diharapkan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh ekstrak umbi daun dewa terhadap produksi NO makrofag pada pengobatan kanker untuk mengetahui dosis efektif dengan dosis yang bervariasi, jumlah sampel yang lebih banyak dan waktu yang lebih lama.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Kepala Bagian dan seluruh staf Bagian Histologi dan Laboratorium Bioteknologi FK Undip.
2. dr. Neni Susilaningsih, MSi selaku pembimbing yang telah memberi bimbingan, waktu dan perhatiannya

dalam pelaksanaan penelitian maupun penyusunan karya tulis.

3. dr. Tri Indah Winarni, MSi, Med selaku ketua penguji.
4. dr. Pudjadi, SU selaku reviewer proposal dan penguji.
5. Teman-teman satu kelompok penelitian atas kerjasama dan bantuannya.
6. Seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan materiil maupun spirituil hingga selesainya karya tulis ilmiah ini.
7. Seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam pelaksanaan penelitian dan penyusunan karya tulis ilmiah ini

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. Kanker penyebab kematian keenam terbesar di Indonesia [disitasi 9 September 2005].URL : www.depkes.go.id/index.php?option=new&task=viewarticle&sid=76&Itemid=2
2. Mangan Y. Cara bijak menaklukkan kanker. Jakarta: Agro Media Pustaka, 2003: 76-8.
3. Winarto WP, Tim Karyasari. Daun dewa budidaya dan pemanfaatan untuk obat. Jakarta: Penebar Swadaya, 2004: 1-10.
4. Anonim. Daun dewa (*Gynura pseudochina* DC.) [disitasi 9 September 2005].URL : <http://www.pdpersi.co.id/pdpersi/news/alternatif.php3?id=960>
5. Anonim. Constituent : flavonoids [disitasi 3 Oktober 2005]. URL : http://www.phytotherapies.org/contituens_cfm?id=61
6. Anonymous. Nitric oxide [cited 2005 October 3]. Available from URL <http://www.sghms.ac.uk/depts/immunology/~dash/no> ,
7. Dietert RR, Hotchkiss JH, Austic RE, Sung YJ. Production of reactive nitrogen intermediates by macrophages. In : Burleson GR, Dean JH, Munson AE. Methods in immunotoxicology, volume 2. New York: Wiley-Liss Inc,1995: 102-5, 107-8.
8. Rode B. Nitric oxide as messenger molecule & its clinical significance [cited 2006 February 23]. Available from URL : http://www.acta.clinica.kbsm.hr/volume_39_2000/7/7.htm
9. Alcaraz MJ, Guillen MI. Nitric oxide related therapeutic phenomenon: a challenging task[cited 2004 Sept 12]. Available from URL: <http://www.bentham.org/sample-issues/cpd8-3/alcaraz/alcaraz-ms.htm>
10. World Health Organization. Research guideline for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines.

Manila: World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 1993: 35.

11. Anonymous. Flavonoids and vascular disease [cited September 2005]. Available from URL : www.enzo.co.nz/antiox.html
12. Dalimartha S. Daun dewa (*Gynura pseudochina DC*) [disitasi Desember 2005]. URL : www.mahkotadewa.com/vpc/vivi.htm