

Pengaruh Pemberian Jus *Aloe vera* terhadap Sebaran Sel Mononuklear pada Mencit C3H yang Diinokulasi Sel Adenokarsinoma Mamma

Okky Rahma Prihandani¹, Ika Pawitra Miranti²

Abstrak

Latar belakang : Kanker payudara adalah kanker terbanyak kedua pada wanita setelah kanker leher rahim. *Aloe vera* sebagai imunomodulator diharapkan dapat meningkatkan respon imun, ditandai dengan meningkatnya sebaran sel mononuklear di sekitar sel kanker.

Metode : Desain penelitian yang digunakan adalah *post only control group design*. 12 mencit C3H sehat dibagi secara acak menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kedua kelompok diinokulasi sel adenokarsinoma mamma yang diperoleh dari mencit donor. Kelompok kontrol hanya diberikan diet standar, sedangkan kelompok perlakuan diberikan diet standar dan *Aloe vera* dengan dosis 0,5 ml/hari selama 3 minggu. Pada minggu ke empat dilakukan terminasi dan jaringan mamma diambil kemudian dibuat sediaan histopatologi. Pengamatan sebaran sel mononuklear dilakukan dengan perbesaran 400x pada 5 lapangan pandang dan dinilai derajatnya berdasarkan kriteria menurut *Sarjadi*. Analisa data dengan SPSS 13.00 for window dengan uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui normalitas distribusi data. Apabila didapatkan distribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji t-test tak berpasangan. Sedangkan bila didapatkan distribusi tidak normal, dilanjutkan dengan uji nonparametrik *Mann-Whitney*.

Hasil : Hasil uji normalitas data menunjukkan distribusi data kedua kelompok tidak normal dengan nilai p untuk kelompok kontrol $p=0,000$ ($p<0,05$) dan pada kelompok perlakuan $p=0,000$ ($p<0,05$). Namun terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok dengan $p=0,000$ ($p<0,05$).

Kesimpulan : Pemberian jus *Aloe vera* pada mencit C3H yang diinokulasi sel adenokarsinoma mamma dapat meningkatkan respon imun melalui peningkatan sebaran sel mononuklear di sekitar sel kanker.

Kata kunci : *Aloe vera*, sebaran sel mononuklear, kanker payudara

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Undip

² Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Undip

The Effect of *Aloe vera* Juice on Mononuclear Cells Infiltration of C3H Mice that Inoculated by Mammary Adenocarcinoma Cells

Okky Rahma Prihandani³, Ika Pawitra Miranti⁴

Abstract

Background : Breast cancer is the second most cancer in women after cervix cancer. *Aloe vera* as immunomodulator is expected to improve immune response, indicated by increasing mononuclear cells in the surrounding tumor cells.

Methods : This experimental study was using *post only control group design*. 12 healthy C3H mice were randomly divided into 2 groups, control group and treated group. Both groups were inoculated by adenocarcinoma mammary cells. Control group was given only standard diet, treated group was given standard diet and 0,5 ml of *Aloe vera* juice per day for 3 weeks. On the fourth week, all mice were terminated, the mammary tissues were taken to be measured histopathologically. Observation of mononuclear cells infiltration was done on the 400 times magnification in 5 places and the grade was valued based on criteria according *Sarjadi*. The data was analyzed by *Shapiro-Wilk* test to confirm the normality of data distribution then tested by T-test independent if data were normal, or by *Mann-Whitney* nonparametric test if data were not normal.

Result : The result of normality test showed that distribution of data from both of groups were abnormal with $p=0,000$ ($p<0,05$) for control group and $p=0,000$ ($p<0,05$) for treated group. There is a significant difference between control group and treated group with $p=0,000$ ($p<0,05$)

Conclusion : *Aloe vera* juice feeding on C3H mice inoculated with mammary adenocarcinoma cells can improve immune response, indicated by increasing mononuclear cells in the surrounding tumor cells.

Key words : *Aloe vera*, mononuclear cells infiltration, breast cancer

HALAMAN PENGESAHAN

Telah diuji pada tanggal 7 Agustus 2006 dan telah diperbaiki sesuai saran-saran yang diberikan, Artikel Karya Tulis Ilmiah dari :

³ Undergraduated student, Medical Faculty of Diponegoro University

⁴ Lecturer, Department of Anatomy Patology, Medical Faculty of Diponegoro University

Nama : Oky Rahma Prihandani
NIM : G2A002128
Fakultas : Kedokteran
Universitas : Universitas Diponegoro Semarang
Judul : PENGARUH PEMBERIAN JUS *Aloe vera* TERHADAP SEBUKAN SEL MONONUKLEAR
PADA MENCIT C3H YANG DIINOKULASI SEL ADENOKARSINOMA MAMMA
Bagian : Patologi Anatomi
Pembimbing : dr. Ika Pawitra Miranti, MKes
Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh program pendidikan sarjana

Semarang, 11 Agustus 2006

Penguji,

Pembimbing,

dr. Andrew Johan, MSi
NIP : 131 673 427

dr. Ika Pawitra Miranti, Mkes
NIP : 131 875 465

Ketua Penguji,

Dra. Henna Rya Sunoko, Apt, MES
NIP : 320 002 500

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang sering ditemukan di dunia dengan insidensi 20 % dari seluruh keganasan.¹ Di Indonesia, kanker payudara adalah kanker terbanyak kedua pada wanita setelah kanker leher rahim, bahkan merupakan kanker terbanyak di Padang, Yogyakarta dan Makasar.^{1,2}

Berbagai faktor resiko telah diketahui, dan bersama dengan kemajuan analisis faktor genetik dan hormonal, mampu menghasilkan beberapa hipotesis etiologi. Faktor resiko yang telah diidentifikasi adalah :

wanita, resiko meningkat sesuai bertambahnya umur, jarak yang lama antara menarke dan menopause, telah berusia tua sewaktu hamil pertama kali (> 35 tahun), obesitas dan diet tinggi lemak, riwayat keluarga adanya kanker payudara, faktor geografik dan hiperplasia atipik pada hasil pemeriksaan biopsi sebelumnya.³

Faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis kanker payudara adalah ukuran tumor, kelenjar getah bening regional, edema kulit, status menopause, pertumbuhan tumor, tumor sisa, pengobatan pada awal tumor, faktor-faktor patologi dan reseptor estrogen.¹

Sel kanker mengandung petanda tumor pada membran selnya sehingga dikenal sebagai benda asing oleh sistem imun tubuh, yang melibatkan komponen imun seluler maupun humoral.^{4,5} Burnet dan Thomas mengemukakan teori "*immunosurveillance*", yaitu bahwa fungsi fisiologis sistem imun adalah mengenali dan mengeliminasi sel yang bertransformasi sebelum maupun setelah menjadi sel kanker.^{6,7} Efektor yang berperan adalah sel Tc, fagosit mononuklear dan sel NK.⁴ Pada daerah tepi tumor yang invasif, stroma di sekitarnya sering berisi infiltrat limfosit dan makrofag. Infiltrasi limfosit dalam tumor merupakan alat prognostik yang signifikan dan mempunyai hubungan dengan meningkatnya ketahanan hidup.⁷

Aloe vera telah digunakan sebagai obat sejak ribuan tahun yang lalu pada berbagai tempat, dari Mesir kuno, Yunani, Roma, Cina dan India.⁸ Yang digunakan sebagai obat adalah daun dan getah daunnya, antara lain untuk obat sakit kepala, purgans, obat asma dan sesak napas, luka bakar dan laksanakan.⁹ Pada percobaan terdahulu didapatkan bahwa *acemannan*, salah satu bahan aktif dalam *Aloe vera*, dapat meningkatkan respon limfosit terhadap antigen, menstimulasi sintesis dan pelepasan interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor* (TNF) dari makrofag.⁸ IL-1 berperan penting dalam meningkatkan pertumbuhan dan diferensiasi limfosit serta memacu produksi IL-2.¹⁰ Selain itu, *acemannan* dapat menginduksi pematangan sel dendrit baik secara fenotip maupun secara fungsional.¹¹ Hasil penelitian Simamora (2005) yang menyatakan pemberian jus *Aloe vera* terbukti meningkatkan jumlah sel limfoblas pada lien mencit C3H yang diinokulasi dengan sel kanker mamma.¹² Diharapkan respon limfosit yang ditingkatkan oleh *Aloe vera* dapat mencegah pertumbuhan sel kanker.

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan pengaruh pemberian jus *Aloe vera* terhadap sebukan sel mononuklear di sekitar sel kanker mencit C3H yang diinokulasi sel adenokarsinoma mamma

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium menggunakan *post test only control group design* dengan binatang percobaan sebagai obyek penelitian. Binatang coba yang digunakan adalah 12 mencit strain C3H yang sehat dan normal, diperoleh dari Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. Setelah diadaptasi 1 minggu dengan diberi makanan standar dan cukup minum, mencit dibagi menjadi 2 kelompok, kontrol dan perlakuan, masing-masing 6 ekor. Kedua kelompok diinokulasi sel adenocarcinoma mamma yang diperoleh dari mencit donor. Kelompok kontrol tidak diberikan jus *Aloe vera*. Kelompok perlakuan, 1 minggu setelah inokulasi diberikan jus *Aloe vera* dengan dosis 0,5 ml/hari selama 3 minggu. Pada minggu ke empat dilakukan terminasi dengan cara dekapitasi di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Undip. Jaringan mamma diambil dan dibawa ke Laboratorium Patologi Anatomi untuk dibuat sediaan histopatologi.

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah hasil pengamatan sebukan sel mononuklear pada jaringan adenokarsinoma mamma mencit sesudah perlakuan. Sebukan sel mononuklear dilihat di sekitar jaringan adenokarsinoma mamma, yang derajatnya dinilai berdasarkan kriteria menurut *Sarjadi*.¹³ Pengamatan dilakukan dalam 5 lapangan pandang (lapangan pandang pojok kanan atas, kanan bawah, kiri atas, kiri bawah, dan bagian tengah dari preparat).

Data yang diperoleh dari 2 kelompok sampel diolah dengan program komputer SPSS 13.0. Data tersebut diuji normalitas datanya dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Apabila didapatkan distribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji t-test tak berpasangan. Sedangkan bila didapatkan distribusi tidak normal, dilanjutkan dengan uji nonparametrik *Mann-Whitney*.

HASIL

Hasil uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan distribusi data kedua kelompok tidak normal dengan nilai p untuk kelompok kontrol $p=0,000$ ($p<0,05$) dan pada kelompok perlakuan $p=0,000$ ($p<0,05$). Karena kedua distribusi data tidak normal maka dilanjutkan dengan uji nonparametrik *Mann-Whitney*. Ditemukan adanya perbedaan yang bermakna dengan $p=0,000$ ($p<0,05$) antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan terhadap derajat sebukan sel mononuklear di sekitar jaringan adenokarsinoma mamma.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebukan sel mononuklear di sekitar jaringan adenokarsinoma mamma pada kelompok perlakuan lebih banyak daripada kelompok kontrol.

Tabel 1. Perbandingan derajat sebukan sel mononuklear antar kelompok

Jenis preparat	Mean	N	Standar deviasi
Kontrol	1,03	30	0,556
Perlakuan	1,67	30	0,547

PEMBAHASAN

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang sering ditemukan di dunia dengan insidensi 20 % dari seluruh keganasan. Dari 600.000 kasus kanker payudara baru yang didiagnosis tiap tahun, 350.000 di antaranya ditemukan di negara maju, sedangkan 250.000 lainnya di negara sedang berkembang.¹ Di Indonesia, kanker payudara adalah kanker terbanyak kedua pada wanita setelah kanker leher rahim, bahkan merupakan kanker terbanyak di Padang, Yogyakarta dan Makasar.^{1,2}

Pada awal tahun 1909, Paul Ehrlich menyatakan bahwa kanker mengandung petanda tumor pada membran selnya sehingga dikenali sebagai antigen asing dan dihancurkan oleh sistem imun. Sel kanker mengandung petanda tumor pada membran selnya sehingga dikenal sebagai benda asing oleh sistem imun tubuh, yang melibatkan komponen imun seluler maupun humoral.^{4,5} Pada daerah tepi tumor yang invasif, stroma di sekitarnya sering berisi infiltrat limfosit dan makrofag. Infiltrasi limfosit dalam tumor merupakan alat prognostik yang signifikan dan mempunyai hubungan dengan meningkatnya ketahanan hidup.⁷

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang signifikan pada derajat sebukan sel mononuklear di sekitar jaringan kanker dari kedua kelompok penelitian (lihat lampiran). Sebukan sel mononuklear di sekitar jaringan adenokarsinoma mamma pada kelompok perlakuan lebih banyak daripada kelompok kontrol. Hal ini mendukung hasil penelitian Simamora (2005) yang menyatakan pemberian jus *Aloe vera* terbukti meningkatkan jumlah sel limfoblas pada lien mencit C3H yang diinokulasi dengan sel kanker mamma.¹¹ Selain itu, pemberian jus *Aloe vera* dengan dosis 0,5 ml/hari secara bermakna dapat menghambat proliferasi sel kanker.¹⁴

Aloe vera telah digunakan sebagai obat sejak ribuan tahun yang lalu pada berbagai tempat, dari Mesir kuno, Yunani, Roma, Cina dan India.⁸ Lektin dan polisakarida yang terkandung di dalamnya diduga dapat mencegah karsinogenesis. Pada sediaan segar, substansi mirip lektin dari daun *Aloe vera* meningkatkan pertumbuhan sel normal manusia yang dikultur namun menghambat pertumbuhan sel tumor.¹⁵ *Acemannan*, polisakarida utama dalam *Aloe vera*, dapat menstimulasi leukosit dan memacu sintesis IL-1,

IL-6 dan TNF α . Efek stimulasi ini berbanding lurus dengan dosis yang diberikan.¹⁶ IL-1 berperan penting dalam meningkatkan pertumbuhan dan diferensiasi limfosit serta memacu produksi IL-2. IL-2 sangat mempengaruhi kerja sel NK antara lain sebagai faktor pertumbuhan, meningkatkan produksi sitokin, sitotoksitas dan migrasi sel NK.¹⁰ Cara kerja TNF dalam pertahanan melawan kanker terjadi melalui 2 mekanisme. Secara langsung, pengikatan TNF ke reseptor yang ada di sel tumor mengaktifasi jalur sinyal yang mengakibatkan apoptosis sel tumor. Mekanisme tidak langsung adalah dengan menginduksi trombosis di pembuluh darah yang menyediakan nutrisi bagi jaringan tumor.⁶ Selain itu, *acemannan* dapat menginduksi pematangan sel dendrit baik secara fenotip maupun secara fungsional.¹¹ Penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian jus *Aloe vera* dengan dosis 0,5 ml/hari secara bermakna meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) mencit BALB/C yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.¹⁷ Produksi NO, yang merupakan mediator apoptosis tumor, mungkin merupakan mekanisme efektor paling penting yang dipakai makrofag.⁵ Penelitian *Aloe vera* yang selama ini dilakukan kebanyakan untuk membuktikan peranannya sebagai imunomodulator dalam infeksi bakteri. Oleh karena itu, perlu diteliti lebih lanjut mengenai peran *Aloe vera* dalam meningkatkan fungsisel mononuklear di sekitar sel kanker sebagai efektor melawan sel kanker dengan melihat produk-produk yang dikeluarkannya (misal *granzyme* dan perforin).

KESIMPULAN

Pemberian jus *Aloe vera* terbukti meningkatkan sekuran sel mononuklear di sekitar sel kanker mencit C3H yang diinokulasi dengan sel adenokarsinoma mamma

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang :

1. Uji toksisitas berbagai dosis jus *Aloe vera* terhadap jaringan hepar dan ginjal mencit
2. Dosis bertingkat untuk mengetahui dosis paling efektif

3. Pengaruh jus *Aloe vera* terhadap fungsi sel mononuklear sebagai efektor terhadap sel kanker dengan mengukur kadar sitokin yang dihasilkannya

UCAPAN TERIMA KASIH

1. Allah SWT
2. Orangtua dan adik-adik
3. dr. Ika Pawitra Miranti, Mkes sebagai dosen pembimbing
4. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc sebagai dosen reviewer proposal
5. dr. Andrew Johan, MSi sebagai dosen penguji artikel
6. dra. Henna Rya Sunoko, Apt, MES sebagai ketua penguji artikel
7. dr. Ratna Damma P sebagai pembimbing inokulasi sel kanker
8. Staf Bagian Biokimia, Histologi, Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Diponegoro
9. Semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pane M. Aspek klinis dan epidemiologi penyakit kanker payudara (serial on line) Agustus 2002 (cited May 16th 2005). Available from URL : HYPERLINK <http://www.tempo.co.id/medika/arsip/082002/pus-3.htm>
2. Sarjadi, Trihartini P. Cancer registration in Indonesia. *Asian Pacific J of Cancer Prev* 2001; 2 : 21-3
3. Underwood JCE. Patologi umum dan sistematik, Vol 2, Ed 2. Editor edisi bahasa Indonesia : Sarjadi. Jakarta : EGC, 1999 : 243-72
4. Halim B, Sahil MF. Imunologi kanker. *Cermin Dunia Kedokteran* 2001; 132 : 47-51
5. Greenberg PD. Mechanism of tumor immunology. Dalam : Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, editor. *Medical immunology*, 10th ed. Singapore : McGraw-Hill, 2003 : 568-77
6. Abbas AK, Lichtman AH, Fober JS. *Cellular and mollecular immunology*, 4th ed. Philadelphia : Saunders, 2000 : 384-403
7. Underwood JCE. Patologi umum dan sistematik, Vol 1, Ed 2. Editor edisi bahasa Indonesia: Sarjadi. Jakarta : EGC, 1999 : 189-239, 257-305
8. Combest WL. *Aloe vera* (serial on line) Oktober 2002 (cited Nov 9th 2005). Available from URL : HYPERLINK <http://www.uspharmacist.com>
9. Sastroamidjojo S. Obat asli Indonesia. Jakarta : Dian Rakyat, 2001 : 37-266
10. Kresno SB. Imunologi : diagnosis dan prosedur laboratorium, Ed 4. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2001 : 14 – 101
11. Lee JK, Lee KM, Yun YP, Kim Y, Kim JS, Kim YS, et al. Acemannan purified from *Aloe vera* induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells (serial on line) June 2001 (cited Nov 9th 2005). Available from URL : HYPERLINK <http://www.sciencedirect.com>.
12. Simamora M. Pengaruh pemberian jus *Aloe vera* terhadap proliferasi limfosit pada mencit C3H yang diinokulasi sel kanker payudara (artikel karya tulis ilmiah). Semarang : Fakultas Kedokteran Universitas

Diponegoro, 2005

13. Sarjadi. Karsinoma epidermoid serviks uteri : beberapa aspek epidemiologi serta peran histopatologi dan petanda tumor dalam penentuan prognosis (disertasi). Semarang : Universitas Diponegoro, 1985 : 30-31
14. Muhamad M. Pengaruh pemberian jus *Aloe vera* terhadap aktivitas proliferasi sel dan derajat histologik kanker mammae mencit C3H (artikel karya tulis ilmiah). Semarang : Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2005
15. Sampetro MC, Artola RL, Murature M, Murature D, Ditamo Y, Roth GA, et al. Mannan from *Aloe saponaria* inhibits tumoral cell activation and proliferation (serial on line) January 2004 (cited June 3rd 2006). Available from URL : HYPERLINK <http://www.dietahoodia.com/aloe-saponaria-inhibe-activacion-y-proliferacion-de-celulas-tumorales>
16. Tan BKH, Vanitha J. Immunomodulatory and antimicrobial effects of some traditional chinese medicinal herbs : a review (serial on line) 2004 (cited June 3rd 2006). Available from URL : HYPERLINK http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/mednat/immunomodulatory_and_antimicrobial_effects_of_some_traditional_chinese.pdf
17. Suharni. Pengaruh jus *Aloe vera* terhadap kemampuan fagositosis makrofag dan produksi nitric oxide mencit BALB/C yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* (tesis). Semarang : Universitas Diponegoro, 2004