



**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK TAPAK DARA (*Catharanthus roseus*) DAN EKSTRAK
TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*) TERHADAP
HEPAR MENCIT C₃H YANG TELAH DIINOKULASI
SEL *ADENOCARCINOMA MAMMAE***

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk Memenuhi Tugas dan Melengkapi Persyaratan
dalam Menempuh Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran.

Disusun Oleh :

**YOMI ISLAMIYATI
NIM : G2A 002 182**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

**2006
LEMBAR PENGESAHAN**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK TAPAK DARA (*Catharanthus roseus*) DAN
EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*) TERHADAP
HEPAR MENCIT C₃H YANG TELAH DIINOKULASI
SEL *ADENOCARCINOMA MAMMAE***

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

YOMI ISLAMIYATI

NIM : G2A002182

Telah dipertahankan didepan tim penguji KTI Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, pada tanggal

7 Agustus 2006 dan telah diperbaiki sesuai

saran-saran yang diberikan.

Tim Penguji :

KA. MODERATOR
PENGUJI

PENGUJI

Dra. Henna Rya S, Apt, MES
NIP 320 002 500

dr. Andrew Johan, M.Si
NIP 131 673 427

PEMBIMBING

dr. Udadi Sadhana, M.Kes
NIP 131 967 650

The Effect of Combination between Tapak Dara Extract (*Catharanthus roseus*) and Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) on the C₃H mice Liver Inoculated by *Adenocarcinoma mammae*

Yomi Islamiyati ¹ , Udadi Sadhana ²

ABSTRACT

Background : Lots of studies said that the single used of tapak dara and temulawak did not have toxic effects, but the combination should be studied. The side effects could be happen in liver as the place where a drug become detoxificated and metabolized. Besides, the use of combination could increase the interaction between them.

Objective : To find out the effect of tapak dara and combination between tapak dara and temulawak on the C₃H mice liver in macroscopic and microscopic.

Method : This study is an experimental with design 'post test only control group design'. 15 C₃H mice were divided into three groups. The first group was inoculated by *adenocarcinoma mammae*(K), second group was inoculated by *adenocarcinoma mammae* and was given tapak dara(P1), and the third group was inoculated by *adenocarcinoma mammae* and was given combination of tapak dara and temulawak(P2). Treatment was given for a month. The termination was done on the last day, the liver was taken to be measured and scored histopatologically. Data were analyzed by *One Way ANOVA* test.

Result : The study showed that there is significant difference of liver weight mean, with p=0,000. Outcome of *One Way ANOVA* test showed no significant differences between all groups in normally hepatocellular (p=0,063),

parenchymatous degeneration ($p=0,051$), hydropic degeneration ($p=0,503$) and fatty change of the liver ($p=0,155$)

Conclusion : Administration of tapak dara(25 mg/ml) and the combination of tapak dara(19,5 mg/ml) and temulawak(10,4 mg/ml) showed significant difference in liver weight but not the histopathological appearance.

Keywords : Tapak dara, temulawak combination, side effects, liver.

¹ Student of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang

² Lecturer of Patology Anatomy Departement of Medical faculty of Dionegoro University

PENDAHULUAN

Sampai detik ini penyakit kanker masih menjadi ancaman, sementara obat spesifik untuk menghentikan perkembangan sel kanker belum juga ditemukan. Upaya pencegahan terus diusahakan dengan terapi dan sitostatika. Namun sebagian penderita lebih memilih terapi alternatif. Guna menakar besarnya manfaat dan resiko terapi alternatif, sangat diperlukan pemahaman tentang kerja terapi alternatif.¹

Menurut data dari Badan Registrasi Kanker, Ikatan Ahli Patologi Indonesia, sekitar 65% penderita kanker adalah wanita berumur 45-54 tahun. Kasus kanker yang dianggap sering menyerang kaum wanita adalah kanker payudara.² Di Semarang kanker payudara menduduki *crude incidence rate* nomor dua.³ Frekuensi relatifnya diantara 13 sentra Patologi Anatomi di Indonesia merupakan nomor dua.^{4,5}

Pengobatan dan pencegahan secara medis terhadap kanker payudara melalui pemberian obat antikanker, kemoterapi dan operasi tergolong sangat mahal, sehingga masyarakat beralih ke pengobatan tradisional dengan menggunakan tanaman alami berkhasiat baik secara tunggal atau majemuk.^{2,5} Salah satu tanaman alami berkhasiat yang banyak diteliti sebagai zat antikanker pada saat ini yaitu Tapak dara (*Curcuma xanthorrhiza*) dan Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*).² Tapak dara mengandung dua senyawa golongan alkaloid vinka yakni vinkristin dan vinblastin yang berkhasiat menghambat perbanyakan dan penyebaran sel kanker.⁶ Vinblastine digunakan sebagai bahan pengobatan penyakit leukemia.⁷ Vinkristin digunakan sebagai bahan pengobatan kanker bronkial, tumor ganas pada ginjal, kanker payudara, dan berbagai jenis tumor ganas yang awalnya menyerang urat saraf maupun otot. Tanaman ini juga mengandung alkaloid catharanthin yang diperkirakan dapat mendesak dan melarutkan inti sel kanker. Perlu diperhatikan pula bahwa vinblastin dan vinkristin juga mempunyai efek samping. Vinblastin dapat menyebabkan leukopenia, gangguan saluran pencernaan, efek neurologis, reaksi kulit, kebotakan, kardiotoxicitas iskemik, sindroma sekresi ADH yang tidak tepat.⁸ Vinkristin dapat menyebabkan leukopenia, trombositopenia ringan, anemia, trombositosis sementara, neurotoksisitas, penurunan refleks, parestesis (gangguan perasaan kulit seperti kesemutan), konstipasi, kelemahan otot, mual, muntah, kehilangan nafsu makan, diare, ulserasi oral, poliuria, disuria, retensi urin, hipertensi, hipotensi, kebotakan, penyakit ginjal akibat asam urat akut, sesak nafas bertambah parah.⁹

Temulawak mempunyai efek antiradang, antibakteri, peluruh haid, hepatoprotektor, tonikum, melancarkan ASI (laktagoga), kolagoga, diuretik.⁶ Air perasan temulawak juga mujarab sebagai obat kanker. Menurut Andrew Chevallier Mnimh, herbalis asal London, dalam temulawak terkandung curcumol dan curdione yang berkhasiat

antikanker dan antitumor.¹⁰

Penelitian mengenai khasiat kedua tanaman tersebut sudah banyak dilakukan, namun laporan mengenai efek samping terhadap tubuh, terutama hepar, dari kombinasi kedua tanaman tersebut belum diketahui. Interaksi obat dapat terjadi antar obat modern, antar obat herbal maupun antara obat modern dan obat herbal.¹¹. Hepar merupakan tempat untuk metabolisme dan detoksikasi toksin yang masuk ke dalam tubuh, maka diduga pemberian kombinasi ekstrak tapak dara dan temulawak dapat menimbulkan efek terhadap hepar. Efek tersebut dapat terjadi akibat dari interaksi alkaloid tapak dara sebagai antineoplasma dan temulawak sebagai hepatoprotektor dan antineoplasma. Untuk itu perlu dilakukan penelitian mengenai efek samping pemberian kombinasi ekstrak tapak dara dan temulawak terhadap organ mencit hepar C3H yang diinokulasi Adenocarcinoma mammae.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan “*post test only control group design*”. Sampel penelitian terdiri dari 15 ekor mencit C₃H diperoleh dari Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang, umur 12-16 minggu, dengan berat 20-25 gram, tidak ada abnormalitas yang tampak. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK-UNDIP dan Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang selama kurang lebih dua belas minggu.

Selama satu minggu 15 ekor mencit diadaptasikan, kemudian pada minggu ke-dua seluruh mencit diinokulasi sel *Adenocarcinoma mammae* dengan dosis 0,2 ml *sub cutan* aksila kiri. Setelah itu, 15 ekor mencit tersebut dibagi menjadi tiga kelompok yaitu :

- K : Kontrol, kelompok yang diinokulasi *Adenocarcinoma mammae* dan tidak diberi ekstrak
- P₁ : Mencit yang diinokulasi Adenocarcinoma mammae dan diberi ekstrak Tapak dara (*Chatharantus roseus*) dengan dosis 39 mg/ml/hari.
- P₂ : Mencit yang diinokulasi Adenocarcinoma mammae dan diberi kombinasi ekstrak Tapak dara (*Chatharantus roseus*) dengan dosis 19,5 mg/ekor/hari dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dengan dosis 10,4 mg/ml/hari.

Pada minggu ke-tujuh, seluruh mencit diterminasi dengan menggunakan narkose *chloroform* dan diambil heparnya. Hepar mencit ditimbang dan selanjutnya dibuat preparat dengan pengecatan jaringan sesuai metode baku Patologi Anatomi.

Tiap preparat dibaca dengan perbesaran 100x, 400x dan 1000x. Tiap preparat dibaca per 100 sel hepar diarea sentrolobuler, yaitu dengan pembacaan 5 lapangan pandang dengan perbesaran 1000x. Kemudian dari 100 sel hepar yang diamati, dihitung jumlah sel yang normal, degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis. Kriteria gambaran histopatologis hepar tersebut adalah sebagai berikut :

1. Normal : sel berbentuk polygonal, sitoplasma berwarna merah homogen dan dinding sel berbatas tegas
2. Degenerasi Parenkim : sel mengalami pembengkakan, sitoplasma keruh terdapat granula-granula akibat endapan protein
3. Degenerasi Hidropik : sitoplasma sel membengkak, pucat, jernih berisi banyak air membentuk vakuola
4. Degenerasi Lemak : sel yang mengandung lemak yang medesak inti ke tepi. Akibat proses pewarnaan, lemak larut dalam alkohol sehingga menyisakan rongga kosong.

Data yang dikumpulkan adalah data primer hasil penelitian, yaitu berat hepar dan jumlah sel yang mengalami perubahan struktur histopatologis. Pada penelitian ini variabel bebasnya adalah *Chatharantus roseus* dan *Curcuma xanthorrhiza*. Sedangkan variabel tergantungnya adalah berat hepar dan jumlah sel yang mengalami perubahan struktur histopatologis.

Data yang telah didapatkan kemudian diolah dengan program komputer SPSS *for windows version 13.00*. Karena syarat normalitas dan homogenitas terpenuhi, maka data diuji dengan analisis parametrik *One Way ANOVA*. Bila ada beda yang bermakna dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tests* untuk melihat kelompok mana yang memiliki perbedaan. Perbedaan dianggap bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

A. BERAT HEPAR

Pada tabel 1 ditampilkan berat organ hepar mencit C₃H pada ketiga kelompok. Pada kelompok kontrol (K) mempunyai berat rerata terbesar yaitu 1,3979 gram, sedangkan kelompok perlakuan 2 (P2) mempunyai berat rerata terendah yaitu 0,632 gram dan pada kelompok perlakuan 1 (P1) mempunyai rerata berat sebesar 0,9141 gram.

Tabel 1. Berat organ hepar mencit C₃H pada ketiga kelompok dalam gram

Kelompok	Kontrol (K) (gram)	Perlakuan 1 (P1) (gram)	Perlakuan 2 (P2) (gram)
----------	-----------------------	----------------------------	----------------------------

Mean	1,3979	0,9141	0,632
SD	0,1089	0,0277	0,7488
Median	1,3874	0,9047	0,6071

Uji normalitas data dilakukan uji *Saphiro-Wilk*, didapatkan untuk tiap kelompok baik kelompok K, P1, maupun P2 tingkat signifikansinya lebih dari 0,05 (0,841; 0,431; 0,441) maka dapat diketahui bahwa distribusi data normal, sehingga selanjutnya menggunakan uji statistik parametrik *one way ANOVA* untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna dari berat hepar pada seluruh kelompok perlakuan, dilanjutkan dengan uji statistik *Post hoc Bonfferoni*.

Hasil uji analisa dengan menggunakan *one way ANOVA* diperoleh $df=8$; $F= 74,061$; dan $p=0,000$. Dari hasil tersebut, menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna pada ketiga kelompok.

Tabel 2. Hasil uji analisa menggunakan *Post hoc Bonfferoni* tiap kelompok.

Kelompok	K	P1	P2
K		0,001	0,000
P1	0,001		0,013
P2	0,000	0,013	

Selanjutnya pada uji *Post hoc Bonfferoni* (Tabel 2) dapat dilihat bahwa berat hepar pada tiap kelompok yang dibandingkan terdapat perbedaan bermakna ($p<0,005$).

B. PEMERIKSAAN MIKROSKOPIK

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan jumlah sel hepar mencit C_3H yang mengalami perubahan sel normal, degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan degenerasi lemak pada tiap kelompok, sedangkan nekrosis pada sel hepar mencit C_3H tidak ditemukan.

Rerata persentasi jumlah sel hepar mencit C_3H yang mengalami perubahan struktur histopatologis pada kelompok kontrol dan perlakuan ditampilkan pada tabel 3.

Tabel. 3 Rerata persentasi jumlah sel hepar tikus yang mengalami perubahan struktur histopatologis

Kelompok	Jumlah Sampel	(%) sel normal	(%) sel	(%) sel degenerasi	(%) sel degenerasi lemak
----------	---------------	----------------	---------	--------------------	--------------------------

Perlakuan	(n)	rerata-SD	degenerasi parenkim rerata-SD	hidropik rerata-SD	rerata-SD
K	3	15,67 ± 5,132	23,67 ± 4,509	28 ± 2,646	32,67 ± 3,055
P1	3	14,67 ± 9,074	28 ± 3,606	31 ± 2,646	29,67 ± 5,508
P2	3	28,33 ± 2,517	17,67 ± 3,786	29,67 ± 3,512	24,33 ± 4,726
P [^]		0,063	0,051	0,503	0,155

Tabel 3 menunjukkan persentase jumlah sel normal pada tiap kelompok dari yang tertinggi sampai terendah berturut - turut adalah P2 28,33%, K 15,67%, P1 14,67%. Hasil uji *One Way ANOVA* terhadap persentase sel normal hepar mencit C₃H menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (p=0,063).

Persentase sel hepar yang mengalami degenerasi parenkimatososa pada tiap kelompok yang tertinggi sampai terendah berturut – turut adalah P1 28%, K 23,67%, P2 17,67%. Hasil uji *One Way ANOVA* terhadap persentase sel hepar mencit C₃H yang mengalami degenerasi parenkimatososa menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (p=0,051).

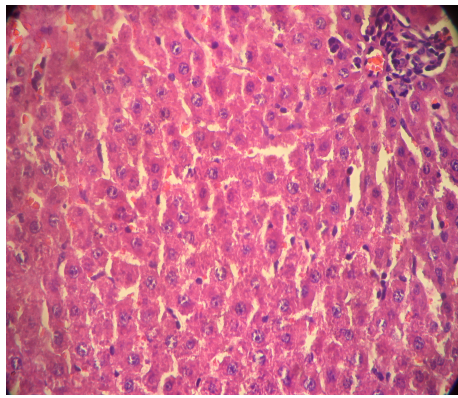
Persentase sel hepar yang mengalami degenerasi hidropik pada tiap kelompok dari yang tertinggi sampai terendah berturut – turut P1 31%, P2 29,67%, K 28%. Hasil uji *One Way ANOVA* terhadap persentase sel hepar mencit C₃H yang mengalami degenerasi hidropik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (p=0,503).

Persentase sel hepar yang mengalami degenerasi lemak pada tiap kelompok dari yang tertinggi sampai terendah berturut – turut K 32,67%, P1 29,67%, P2 24,33%. Hasil uji *One Way ANOVA* terhadap persentase sel hepar mencit C₃H yang mengalami degenerasi lemak menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (p=0,155).

PEMBAHASAN

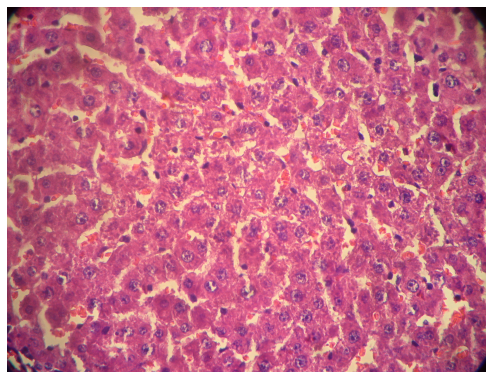
Pada penelitian ini, secara makroskopis dijumpai perbedaan berat hepar yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa dalam pemberian ekstrak tapak dara 39 mg/ml/hari dan pemberian kombinasi ekstrak tapak dara 19,5 mg/ml/hari dengan ekstrak temulawak 10,4 mg/ml/hari mempengaruhi berat hepar secara bermakna.

Pada penelitian ini gambaran histopatologis sel hepar yang diamati adalah sel normal dan degenerasi yaitu sel yang mengalami perubahan struktur akibat gangguan pada metabolisme dan reaksi kimiawi sel hepar, dimana sel masih dapat kembali sehat. Apabila kerusakan lebih hebat, maka penyembuhan tidak mungkin terjadi, sehingga dapat menyebabkan kematian sel yang irreversibel. Deenerasi yang dimaksud yaitu berupa degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan degenerasi lemak. Gambaran histopatologis sel hepar tersebut dapat dilihat pada gambar 1, 2,3 ,dan 4.



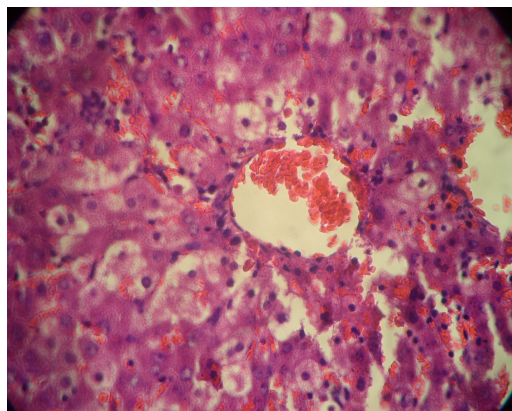
Gambar 1 : Gambaran normal sel hepar (derajat 1)

Keterangan : : Sel hepar normal. Sel berbentuk poligonal, sitoplasma berwarna merah homogen dan dinding sel berbatas tegas



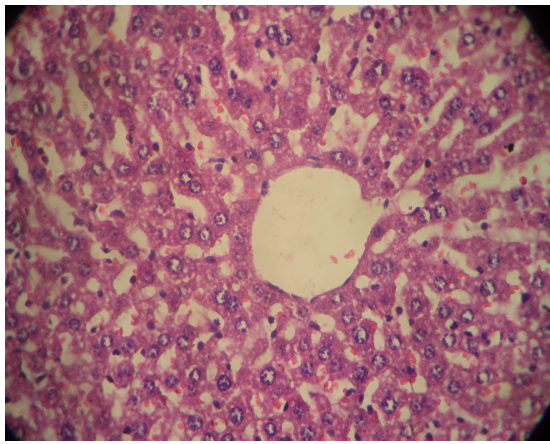
Gambar 2 : Degenerasi parenkimatososa sel hepar (derajat 2)

Keterangan : : : Sel hepar yang mengalami degenerasi parenkimatososa. Sel tampak membengkak dan sitoplasma keruh terdapat granula – granula dalam sitoplasma akibat endapan protein



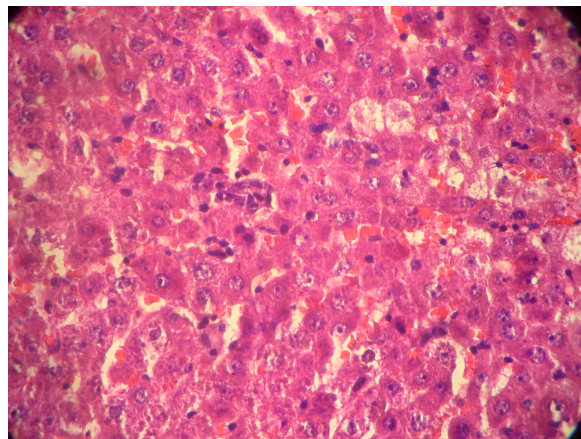
Gambar 3 : Degenerasi hidropik sel hepar (derajat 3)

Keterangan : : : Sel hepar yang mengalami degenerasi hidropik. Sitoplasma sel tampak membengkak, pucat, jernih berisi banyak air membentuk vakuola



Gambar 4 : Degenerasi lemak sel hepar (derajat 4)

Keterangan : : Sel Hepar yang mengalami degenerasi lemak. Sel yang mengandung lemak yang medesak inti ke tepi. Akibat proses pewarnaan, lemak larut dalam alkohol sehingga menyisakan rongga kosong.



Gambar 5 : Nekrosis sel hepar (derajat 5)

Keterangan : : Sel Hepar yang mengalami nekrosis. Sitoplasma sel eosinofilik, bergranula, dan inti sel piknotik.

Secara mikroskopis didapatkan adanya degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan degenerasi lemak, sedangkan nekrosis tidak ditemukan.

Setelah dilakukan uji statistic *One Way ANNOVA* pada semua kelompok, ternyata persentase jumlah sel yang mengalami degenerasi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Hasil tersebut mungkin terjadi karena pemberian dosis efektif terhadap sel kanker yang kecil sehingga belum mempengaruhi fungsi hepar, perlakuan yang terlalu singkat atau interaksi yang terjadi antar kedua tanaman berkhasiat tersebut memang tidak bersifat toksik bagi hepar.

KESIMPULAN

1. Pemberian ekstrak *Chatharantus roseus* dengan dosis 39 mg/ml/hari selama 1 bulan menimbulkan

perbedaan berat hepar mencit C₃H yang bermakna pada ketiga kelompok.

2. Pemberian kombinasi ekstrak *Chatharantus roseus* 19,5 mg/ml/hari dan *Curcuma xanthorrhiza* 10,4 mg/ml/hari selama 1 bulan menimbulkan perbedaan berat hepar yang bermakna daripada kelompok yang hanya diberi ekstrak tapak dara.
3. Pemberian ekstrak *Chatharantus roseus* dengan dosis 39 mg/ml/hari selama 1 bulan menimbulkan perbedaan gambaran histopatologis mencit C₃H yang tidak bermakna.
4. Pemberian kombinasi ekstrak *Chatharantus roseus* 19,5 mg/ml/hari dan *Curcuma xanthorrhiza* 10,4 mg/ml/hari selama 1 bulan menimbulkan perbedaan gambaran histopatologis mencit C₃H yang sama tidak bermaknanya dengan kelompok yang hanya diberi *Chatharantus roseus*.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas ekstrak tapak dara (*Chatharantus roseus*) dan toksisitas kombinasi ekstrak tapak dara (*Chatharantus roseus*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sebagai antikanker dan hepatoprotektor terhadap fungsi hepar mencit C₃H dengan pemberian dosis bertingkat dan jangka waktu penelitian yang lebih lama.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya dalam penyelesaian artikel ilmiah ini. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Trilaksana Nugroho, MKes atas bimbingan dan koreksi yang selama ini diberikan, dr. Niken Puruhita M.Med.Sc selaku reviewer proposal karya tulis ilmiah ini, Dra. Henna Rya S, Apt, MES selaku ketua penguji artikel, dr. Andrew Johan, M.Si selaku penguji artikel, staf laboratorium Patologi Anatomi FK-UNDIP, staf laboratorium Biokimia FK-UNDIP, staf laboratorium Biologi FMIPA-UNNES, staf dan karyawan PT. Paphros Semarang selaku penyedia ekstrak, Mama, Papa, Kakak, Adik, Keluarga, teman – teman, serta semua pihak yang telah membantu penulis dalam penyelesaian artikel karya tulis ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Terapi Nutrisi dan Herbal Untuk Kanker. Available from: URL,; <http://www.indonesia.com/intisari/1999/oktober/terapi.htm>
2. Kardinan A, Taryono. Tanaman Obat Penggempur Kanker. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2004.
3. Sarjadi. Age Standardized Center Incidence Rate Semarang 1985-1989. Semarang: Yayasan Kanker Indonesia; 1991
4. Partoatmodjo M, Mangunkusumo R, editor. Kanker di Indonesia Tahun 1998 Data Histopatologik. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 1998
5. Yuliani S. Prospek pengembangan obat tradisional menjadi obat fitofarmaka. Journal Penelitian dan Pengembangan Pertanian; 2001: 100-4
6. Tapak Dara. Available from: URL,; <http://www.Sinarharapan.Co.Id/ipetek/kesehatan/2003/042/kes3.Html>
7. Health News Alternatif Agenda Work Out Healthy Food Tips Personal Test narkoba Forum. Available from: URL,; <http://www.humanmedicine.net>
8. Vinblastin Sulphate DBL. Available from: URL,; <http://www.medicastore.com>
9. Vincristine PCH Available from: URL,; <http://www.medicastore.com>
10. Pusat Data & Informasi - Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia. Temulawak (curcuma xanthorrhiza). 15 juli 2005. Available from: URL,; <http://www.PDPERSI.Co.Id>
11. Setiawati A. Interaksi obat. Dalam Buku. Garuswara 56, editor. Farmakologi dan Terapi Edisi 4. Jakarta: Gaya Baru; 2000: 800-10
12. Sarjadi. Patologi Umum. Semarang: badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2001: 7-27
13. Kasno, Prasetyo A. Patologi dan saluran Empedu Ekstra hepatic. Cetakan 1. Semarang: Badan Penerbit Universitas diponegoro, 2001: 18-21
14. Leeson CR, Leeson TS, Paporo AA. Buku teks histologi. Edisi kelima. Jakarta: EGC, 1996: 383-9523.
15. Guyton AC. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi ketujuh. Jakarta: EGC,1994: 163-67