

RINGKASAN

Pengaruh Ekstrak Etanol Tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) Terhadap Peningkatan Makrofag Dan Limfosit T Helper (CD4) Pada Tikus Putih Model Kanker. Penelitian Eksperimental Laboratorium.

Pola penyakit saat ini telah mengalami transisi epidemiologi yang ditandai dengan beralihnya penyebab kematian yang semula didominasi oleh penyakit menular bergeser ke penyakit malignant/kanker. Data WHO tahun 2010, penyakit kanker merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia setelah penyakit kardiovaskular. Di Indonesia, penyakit kanker menduduki peringkat keenam sebagai penyebab kematian utama, dimana sekitar 800.000 orang Indonesia terserang kanker tiap tahunnya atau terjadi 100 kasus baru diantara 100.000 penduduk. Pada tahun 2007 data WHO menyebutkan sebanyak 7,6 juta jiwa meninggal pada tahun 2005 dan 84 juta orang akan mati dalam jangka waktu 10 tahun ke depan, jika tidak ada tindakan nyata untuk menanggulangi penyakit ini. Pengobatan penyakit kanker telah dilakukan dengan berbagai cara antara lain pembedahan, radiasi, khemoterapi, endokrinopati, imunoterapi dan terapi hormon. Obat-obat antikanker yang tersedia sampai saat ini, memiliki efek farmakologis yang kurang selektif dimana disamping membunuh sel kanker juga membunuh sel normal, menimbulkan efek samping dan toksisitas yang sangat besar bagi penderita kanker dan juga hasilnya tidak maksimal, seperti pengobatan dengan khemoterapi dapat menyebabkan depresi sumsum tulang sebagai penghasil sel darah yang mengakibatkan infeksi, perdarahan, kelelahan, kerontokan rambut, mual, muntah diare dan gejala lain yang lebih serius.

Salah satu upaya mengatasi penyakit kanker adalah dengan memodulasi sistem imun seluler, terutama meningkatkan peran sel makrofag dan limfosit T helper (CD4) sebagai sel imunokompeten penghasil sitokin *Interferon-gama* (IFN- γ), dengan meningkatnya IFN- γ akan mengaktifkan sel NK (*Natural Killer Cell*) dan sel limfosit T sitotoksik/*Cytotoxic T-Lymphocyte* (CTL/CD8) yang akan menghancurkan sel kanker tanpa menimbulkan efek samping pada penderita. Untuk meningkatkan sistem imun seluler bisa dilakukan dengan pemberian suatu senyawa yang dapat memodulasi sistem imun (imunomodulator) seperti senyawa *delphinidin/malvidin*, *resveratrol* dan *quercetin*. Senyawa kimia tersebut terkandung dalam tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin). Golongan senyawa *anthocyanin* (*delphinidin*, *malvidin*) dari tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) memiliki efek memodulasi makrofag menghasilkan *Interferon* (IFN) dan *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF- α). Senyawa *Quercetin* dapat menstimulasi sistem imun seluler limfosit T helper (CD4) dan mengaktifkan makrofag menghasilkan TNF- α dan iNOS (*inducible nitric oxide synthase*). Sedangkan *Resveratrol* (senyawa *stilbenes*) memiliki efek imunomodulator terhadap limfosit T helper (CD4) dan limfosit T sitotoksik/CTL, dapat menstimulasi sel limfosit T sitotoksik

(CD8), limfosit T helper (CD4) dan sekresi IFN- pada tumor, dan secara in vitro resveratrol terbukti memodulasi sistem imun dengan menginduksi sitokin IFN- , IL-2 dan IL-4 mengaktifkan limfosit T CD4, CD8/CTL dan sel NK.

Pada penelitian ini digunakan sampel tikus putih galur SD (Sprague-Dawley) sebagai model kanker payudara pada tikus putih dengan pemberian bahan karsinogen DMBA (*7,12-Dimethylbenz(a)anthracene*) atau MNU (*methylnitroso-urea*). Penelitian ini menggunakan karsinogen DMBA dengan alasan pertimbangan kestabilan lebih baik dibandingkan menggunakan MNU yang harus menjaga suhu rendah selama pengiriman sampai penerimaan yang sulit dilaksanakan sesuai yang dianjurkan oleh Barros (2004). Menurut Padmavathi (2006) menganjurkan penggunaan karsinogen DMBA dengan dosis tunggal 20 mg untuk setiap tikus, sedangkan dalam penelitian Pratiwi menggunakan DMBA dosis bagi 20 mg/kg berat badan diberikan 2 kali seminggu selama 5 minggu. Rute pemberian karsinogen DMBA melalui sonde intragastrik (per-oral) sesuai yang dianjurkan oleh Russo. Padmavathi (2006) menggunakan teknik penyuntikan pada kelenjar payudara dan dilaporkan dapat memberikan hasil dalam waktu yang lebih cepat akan tetapi teknik ini sulit dilakukan karena harus menentukan lokasi suntikan dengan tepat.

Dalam penelitian ini dilakukan pembuatan tikus putih model kanker payudara sebanyak 22 ekor dengan menginduksi DMBA, sebanyak 9 ekor (40,90%) pada minggu ke-11 setelah induksi pertama DMBA dapat teraba kanker payudara, sedangkan 9 ekor (40,90%) pada minggu ke-13 sampai minggu ke-20. Selama penelitian ada 2 ekor tikus putih model kanker yang mati sebelum perlakuan sehingga dikeluarkan dari sampel penelitian. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Barros (2004) mendapatkan kanker payudara 100% pada tikus putih pada minggu ke-26 pasca pemberian induksi pertama dan penelitian Sandhika (2013) terjadinya kanker payudara pada tikus putih galur SD mulai pada minggu ke-12 sampai minggu ke-18 pada saat pemberian pertama karsinogen DMBA.

Pengaruh ekstrak etanol tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) terhadap peningkatan jumlah sel penghasil IFN- didapatkan hasil adanya peningkatan jumlah sel penghasil IFN- secara bermakna antara kelompok KP dengan kelompok K0 dan K1 pada $p < 0,05$. Jumlah sel penghasil IFN- pada kelompok pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* (KP) lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* (K1) dan kelompok normal (K0), dimana nilai rerata dan simpangan baku diperoleh untuk kelompok KP ($60,7875 \pm 12,48936$), kelompok K1 ($21,4738 \pm 2,96017$) dan kelompok K0 ($20,3313 \pm 3,11140$). Dan berdasarkan uji LSD dimana kelompok K0 dan K1 tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap sel penghasil IFN- sedangkan pada kelompok KP dan K1 atau K0 menunjukkan hasil yang bermakna. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak etanol tumbuhan *Cayratia trifolia* pada tikus putih yang

megalami kanker payudara terhadap peningkatan jumlah sel penghasil IFN- secara signifikan.

Pengaruh ekstrak etanol tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) terhadap peningkatan jumlah sel pengeksresi CD14, didapatkan hasil adanya peningkatan jumlah sel pengeksresi CD14 secara bermakna (signifikan) antara kelompok KP dengan kelompok K0 dan K1 pada $p < 0,05$. Jumlah sel pengeksresi CD14 pada kelompok pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* (KP) lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* (K1) dan kelompok normal (K0), dimana nilai rerata dan simpangan baku diperoleh untuk kelompok KP ($92,8550 \pm 19,05800$), kelompok K1 ($41,0338 \pm 6,72033$) dan kelompok K0 ($24,9138 \pm 4,36348$). Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak etanol tumbuhan *Cayratia trifolia* pada tikus putih yang megalami kanker payudara terhadap peningkatan jumlah sel pengeksresi CD14 secara signifikan.

Analisis hubungan antara jumlah sel penghasil IFN- dengan jumlah sel pengeksresi CD14, Hasil statistika uji korelasi antara jumlah sel penghasil IFN- dengan jumlah sel pengeksresi CD14 menunjukkan hubungan yang kuat dan bermakna ($r = 0,891$) dengan $p < 0,01$. Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan jumlah sel penghasil IFN- akan diikuti oleh peningkatan jumlah sel pengeksresi CD14 atau sebaliknya. Aktivitas IFN- antara lain sebagai aktivator sel makrofag dan CTL dalam anti tumor, meningkatkan fungsi sel NK sebagai sel efektor yang poten dalam melisis sel kanker, dan mengontrol regulasi limfosit B dalam respon imun. Aktivasi makrofag oleh IFN-, akan mensekresi sitokin aktivator yaitu IFN- dimana sitokin ini akan mengaktifkan sel CTL dan sel NK, dimana CTL dan sel NK akan membunuh sel kanker melalui jalur Fas-Ligand kemudian mengaktifasi FADD, adanya aktivitas FADD ini akan memicu aktivitas kaskade-kaspase, dimana kaspase yang aktif akan mengaktifkan DNA-se yang kemudian memfragmentasi DNA sel kanker, sehingga sel kanker megalami kematian (apoptosis). Selain itu, IFN- yang disekresi oleh limfosit T helper (CD4) akan mengaktifkan makrofag untuk lebih aktif membunuh sel kanker melalui sekresi *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF-) yang dapat memicu aktivitas fagositosis oleh makrofag dan melepaskan enzim sitotoksik (perforin dan *granzym*) sehingga sel kanker megalami kematian/lisis. Peningkatan sekresi IFN- yang dihasilkan oleh limfosit Th-1 (CD4) dan makrofag dapat memicu aktifasi sel NK (*Natural Killer Cell*), dan limfosit T sitotoksik/CTL (CD8), sehingga sel NK dan CTL yang aktif ini akan membunuh sel kanker (sel abnormal) dan meregulasi sistem imun seluler dan humoral, seperti mengaktifkan limfosit Th2 untuk mensekresi sitokin IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13. IL-4, IL-5, dan IL-6 akan menginduksi limfosit B menjadi sel plasma yang mampu mensekresi antibodi (imunoglobulin) dan sel memori. Antibodi khususnya IgG akan berikatan dengan Fc reseptor dari sel NK sehingga dapat terjadi aktivasi ADCC yang dapat melisis sel kanker.