

EVALUASI PENGGUNAAN SITOSTATIKA PADA PASIEN KANKER SERVIKS DI INSTALASI RAWAT INAP

Ratna Sari Dewi^{1*}, Adriani Susanty², Fahleni³

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru^{1*}

ratnasariidewi@stifar-riau.ac.id (Jl.Kamboja Simp. Baru Panam, 085278974704)

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru²

Universitas Pancasila, Jakarta³

ABSTRAK

Kanker serviks merupakan salah satu keganasan yang paling banyak terjadi pada wanita dan masih menjadi problema karena penderita kanker serviks terus meningkat. Kanker serviks menjadi penyebab nomor satu kematian pada wanita dan penderita yang datang ke rumah sakit umumnya sudah dalam stadium lanjut dan terapi pilihan pada keadaan ini adalah kemoterapi. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi penggunaan sitostatika pada pasien kanker serviks. Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional, data diambil secara retrospektif menggunakan data rekam medik pasien dan dianalisa dengan metode deskriptif non analitik. Sampel diambil dengan metode *purposive sampling* dan hanya 86 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Evaluasi penggunaan obat dalam penelitian ini meliputi tepat obat, tepat indikasi, tepat pasien dan tepat dosis. Dari penelitian diperoleh hasil sebagai berikut: kategori ketidaktepatan dosis 1,01%, ketidaktepatan frekuensi 4,04% dan data yang tidak lengkap 11,11%.

Kata kunci: penggunaan sitostatika, kanker serviks, evaluasi

ABSTRACT

Cervical cancer is one of the most common malignancies to women and it is still become a problem because of the increasing cervical cancer patients. Cervical cancer is the most causing of death in women and generally the patients in advance stage already come to the hospital. the purpose of this research is to evaluate the used of cytostatics agent in cervical cancer patient. This research is an observational research, data collected was used as retrospective by using patients medical record and analysed by using descriptive non-analytic method. Sample collected was taken by using purposive sampling method. The sample were then choose with particular criteria and only 86 patients including the criteria. The evaluation of drug used in this research include right medicine, right indication, right patient and right dose. Result showed the presence of incorrect cases were incorrect doses, incorrect frequencies and incomplete data of 1.01%, 4.04%, 11.11% respectively.

Keywords: cytostatics, cervical cancer, evaluation

PENDAHULUAN

Kanker serviks atau kanker mulut rahim merupakan penyakit kanker pada wanita dengan angka kematian yang tinggi. Hal ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti keterlambatan dalam mendiagnosa sehingga terapi baru diberikan setelah kanker berada pada stadium lanjut, rendahnya status pendidikan, ekonomi dan sosial serta keterbatasan sarana dan prasarana. Di negara maju kanker serviks menempati urutan keempat kejadian kanker setelah kanker payudara, kolorektum dan endometrium sedangkan pada negara berkembang menempati urutan pertama. Di Indonesia sendiri diperkirakan terdapat empat puluh ribu kasus baru kanker serviks setiap tahunnya (Rasjidi, 2009).

Beragam hal yang dapat menjadi penyebab timbulnya kanker. Agen penyebab kanker disebut karsinogen. Sumber-sumber radiasi, seperti sinar ultraviolet, fisi nuklir dan radionuklida terbukti sebagai karsinogen. Radiasi dapat menyebabkan pemutusan translokasi dan mutasi titik pada kromosom (Supriana, 2006). Faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya kanker serviks yaitu infeksi *Human Papiloma Virus* (HPV). HPV adalah DNA virus yang menimbulkan proliferasi pada permukaan epidermal dan

mukosasehingga HPV merupakan faktor inisiasi untuk terjadinya perubahan morfologi (Sander 2003; Sartono, 2006).

Pelaksanaan terapi kanker ditetapkan berdasarkan stadium dari kanker. Cara yang dapat dilakukan yaitu pembedahan, radioterapi dan kemoterapi. Bila kanker masih berada pada stadium awal maka dapat dilakukan pembedahan dan atau radiasi sedangkan untuk kanker stadium lanjut diberikan kemoterapi. Kemoterapi diberikan untuk mengobati, memperpanjang hidup atau meringankan pasien akibat gejala kanker (Saleh, 2006 ; Priyanto 2009). Meskipun kombinasi terapi akan menimbulkan efek samping yang lebih besar, tetapi hal ini masih banyak dilakukan. Kemoterapi kombinasi memberi beberapa keuntungan seperti pemusnahan sel-sel kanker dapat terjadi secara maksimal, lebih luasnya kisaran interaksi antara obat dan sel kanker serta dapat mencegah atau memperlambat timbulnya resistensi obat selular dan memberikan respon yang lebih baik terhadap sel kanker (Saputra, 2000).

Hal yang harus diperhatikan dalam pelaksanaan kemoterapi yaitu jenis sitostatika yang akan digunakan sesuai pengobatan kanker tertentu, dosis, cara pemberian dan jadwal pemberian dengan mempertimbangkan usia, kondisi, status

sosioekonomidan status gizi (Muthalib, 2006 ; Saleh, 2006).Frekuensi pemberian kemoterapi tergantung pada berbagai faktor. Dokter akan membuat rencana pengobatan yang sesuai berdasarkan pada jenis kanker, stadium, faktor kesehatan, jenis obat kemoterapi yang diberikan dan metode pengobatan lain yang digunakan (Solimando, 2003).

Pada kanker serviks, pemberian obat kemoterapi umumnya diberikan setiap minggu atau setiap tiga minggu sekali. Jika pemberian dengan metode setiap 3 minggu maka akan diberikan sebanyak 6 siklus yang dikarenakan beberapa hal. Pada beberapa kasus, kemoterapi tidak bisa dilakukan secara lengkap sebanyak 6 siklus, sehingga dokter terkadang harus memilih alternatif pengobatan lain.Dosis obat kanker sangat bervariasi tergantung jenis dan stadiumnya, keadaan pasien dan apakah obat diberikan dalam kombinasi atau obat tunggal (Solimando, 2003 ; Nafrialdi dan Gan, 2007).

Penggunaan obat yang tidak tepat, tidak efektif dan tidak aman yang lebih dikenal dengan istilah tidak rasional saat ini telah menjadi masalah tersendiri dalam pelayanan kesehatan. Terdapat beberapa kriteria penggunaan obat yang tidak rasional dalam kontek biomedis. Penggunaan obat tidak rasional jika pemilihan obat tidak tepat, indikasi tidak jelas, regimen obat (mencakup dosis, cara pemberian, frekuensi pemberian) tidak tepat, pemberian obat tidak disertai informasi yang tepat pada pasien serta adanya ketidakpatuhan pasien terhadap pengobatan. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi penggunaan sitostatika pada pasien kanker serviks. Untuk kriteria yang berhubungan dengan pemberian informasi yang tepat serta kepatuhan pasien tidak dapat dilakukan karena tidak bisa berhadapan langsung dengan pasien yang bersangkutan. Penelitian ini menggunakan data retrospektif dimana data yang dianalisis adalah data yang telah terjadi sehingga kriteria yang dapat dilakukan evaluasinya adalah tepat indikasi, tepat penderita, tepat obat dan tepat regimen.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional non eksperimental, data diambil secara retrospektif dan dianalisis dengan metode deskriptif. Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang di diagnosa kanker serviks.Penetapan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling* dan terdapat 86 pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien terdiagnosa kanker serviks dan mendapatkan sitostatika serta menjalani rawat inap.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Populasi pada penelitian ini yaitu 113 pasien kanker serviks dan sebanyak 86 pasien yang memenuhi kriteria inklusi untuk menjadi sampel. Berdasarkan data yang diperoleh, terdapat 99 peresepan sitostatika dengan tiga jenis sitostatika yang diberikan yaitu golongan alkilator (sisplatin), produk alam (paklitaksel dan etoposid) dan antimetabolit (metotreksat).

Dalam penatalaksanaan kanker serviks, beberapa cara yang dapat dilakukan yaitu pembedahan, radioterapi dan kemoterapi. Terapi yang diberikan ditentukan berdasarkan stadium dari kanker. Apabila kanker berada pada stadium dini atau belum terjadi metastase masih bisa dilakukan pembedahan dan atau radioterapi. Untuk kanker yang berada pada stadium lanjut biasanya diberikan kemoterapi. Kemoterapi adalah suatu metode terapi menggunakan obat yang disebut dengan sitostatika yang bertujuan untuk membunuh sel kanker. Kemoterapi diberikan untuk meringankan pasien akibat gejala kanker dan cara pemberianpun bervariasi seperti melalui intravena, intramuskular ataupun peroral. Dalam pelaksanaannya yang harus diperhatikan yaitu jenis sitostatika yang akan digunakan, regimen dosis, cara pemberian dan jadwal pemberian.

Hasil analisis terhadap ketepatan indikasi, penderita, obat, dosis, frekuensi dan rute pemberian obat kanker serviks berdasarkan rekapitulasi data yang telah dilakukan diketahui bahwa tidak ada penggunaan obat kanker serviks yang tidak tepat indikasi, tidak tepat penderita, tidak tepat obat dan tidak tepat rute pemberian.Masalah ketidaktepatan yang ditemukan adalah tidak tepat dosis 1,01%, tidak tepat frekuensi 4,04% dan data yang tidak lengkap 11,11%.

Tabel 1. Profil Penggunaan Sitostatika yang Tidak Tepat Pada Pasien Kanker Serviks

No	Kategori Ketidaktepatan	Jumlah	Persentase
1	Indikasi	0	0%
2	Obat	0	0%
3	Penderita	0	0%
4	Dosis	1	1,01%
5	Frekuensi Pemakaian	4	4,04%
6	Rute	0	0%
7	Data Tidak Lengkap	11	11,11%
	Total	16	16,16%

Berdasarkan data yang diperoleh, terdapat 11 pasien yang memiliki data tidak lengkap, dimana tinggi badan tidak tertulis yang akan berpengaruh pada perhitungan dosis yang akan diberikan. Tidak tercantumnya tinggi badan pasien bisa disebabkan oleh faktor seperti pasien pernah dirawat sebelumnya sehingga data pertama tersebut yang digunakan. Faktor lainnya yaitu tenaga medis mempunyai anggapan/sudah bisa memperkirakan tinggi badan pasien berdasarkan pengalamannya. Kurangnya pengetahuan serta orientasi dari tenaga kesehatan, kurangnya komunikasi antara tenaga medis maupun dengan pasien dapat menyebabkan irasional dalam terapi.

Pada kategori tepat dosis, ditemukan ketidaktepatan dosis sebesar 1,01%. Ketidaktepatan terjadi pada satu pasien karena pemberian sisplatin yang tidak tepat. Penggunaan klinis sisplatin yaitu untuk karsinoma ovarium, serviks, kantung kemih, bronkus, prostat, karsinoma di daerah kepala dan leher yang pemberiannya bersama paklitaksel, siklofosamid atau doksorubisin. Pada penggunaannya dosis sisplatin sesuai standar atau protokol adalah 50-70 mg/m² untuk sekali pemberian atau 20 mg/m²/hari untuk 5 hari dan dapat diulang setelah 3-4 minggu. Pada kasus ini pasien diberikan dosis 70 mg selama 5 hari, dimana dosis tersebut seharusnya sebagai dosis tunggal atau hanya untuk satu hari dengan sekali pemberian.

Pada analisis ketepatan frekuensi, ditemukan ketidaktepatan pada empat pasien dengan persentase 4,04%. Dua pasien pada pemberian kombinasi paklitaksel dan sisplatin serta dua pasien yang diberikan sisplatin tunggal. Ketidaktepatan frekuensi pemberian kombinasi paklitaksel dan sisplatin karena pada pasien pemberian paklitaksel seharusnya adalah selama 3 hari tapi hanya diberikan selama 1 hari. Pada kasus lainnya, pemberian sisplatin yang seharusnya hanya sekali pemberian tapi diberikan selama 3 hari. Frekuensi pemberian kemoterapi tergantung pada berbagai faktor. Dokter akan membuat rencana pengobatan yang sesuai berdasarkan pada jenis kanker, stadium, faktor kesehatan, jenis obat kemoterapi yang diberikan dan metode pengobatan lain yang digunakan (Solimando, 2003). Pada penatalaksanaan kanker serviks, pemberian

kemoterapi umumnya diberikan setiap minggu atau setiap tiga minggu sekali. Jika pemberian dengan metode setiap 3 minggu maka akan diberikan sebanyak 6 siklus. Pada beberapa kasus, kemoterapi tidak bisa dilakukan secara lengkap sebanyak 6 siklus, sehingga dokter terkadang harus memilih alternatif pengobatan lain (Solimando, 2003 ; Nafrialdi dan Gan, 2007).

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan mengenai evaluasi penggunaan sitostatika pada pasien kanker serviks rawat inap yang meliputi tepat obat, tepat indikasi dan tepat dosis maka dapat disimpulkan bahwa masalah ketidaktepatan yang ditemukan adalah tidak tepat dosis 1,01%, tidak tepat frekuensi 4,04% dan data yang tidak lengkap 11,11%. Untuk kategori tepat obat, tepat indikasi dan tepat pasien diperoleh persentase masing-masingnya 100%.

DAFTAR PUSTAKA

- Muthalib, A., 2006, *Ilmu Penyakit Dalam*, vol II, Pusat Penerbitan Departemen IPD, FKUI.
- Nafrialdi, dan Gan, S., 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Ed 5, Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI, Jakarta.
- Priyanto, 2009, *Farmakoterapi dan Terminologi Medis*, Leskonfi, Jawa Barat.
- Rasjidi, I., 2007, *Epidemiologi Kanker Serviks, Indonesian Journal of Cancer*, **III(3)**: 103-108.
- Saleh, A.Z., 2006, *Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi*, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta.
- Sander, M.A., 2003, *Atlas Berwarna Patologi Anatomi*, PT. Rajagrafindo Persada, Jakarta.
- Saputra, K., 2000, *Terapi Biologi Untuk Kanker*, Cetakan I, Airlangga University Press, Surabaya.
- Sartono, 2005, *Obat dan Wanita*, Penerbit ITB, Bandung.
- Solimando, D.A., 2003, *Drug Information Handbook for Oncology*, Ed 3, Penerbit Lexi-comp ICW, Ohio.
- Supriana, N., 2006, *Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi*, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta.

AKTIVITAS ANTIKANKER DARI TANAMAN JAHE YANG DIINTRODUKSI DENGAN *FUNGI Mikoriza* *arbuskula* : METODE MICRONUCLEUS ASSAY

Tiara Tri Agustini^{1*}, Netty Suharti², Fatma Sri Wahyuni²

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru¹
tiaratri@gmail.com (Jl. Kamboja Simp. Baru Panam, +6285376744031)
Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang²

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antikanker dari ekstrak etanol tanaman jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) yang diintroduksi dengan fungi *mikoriza arbuskula* dengan metoda *micronucleus assay*. Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih betina yang dibagi menjadi lima kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif, dosis I (30 mg/kgBB), dosis II (100 mg/kgBB), dan dosis III (300 mg/kgBB) dan masing-masing kelompok dibagi lagi menjadi tiga kelompok berdasarkan lama pemberian sediaan uji. Mencit diinduksi dengan siklofosfamid 50 mg/kgBB secara intraperitoneal. Setelah 30 jam, kelompok uji diberikan ekstrak uji secara oral selama 3, 7, dan 15 hari. Setelah perlakuan, mencit dikorbankan dan diambil sumsum tulang femurnya. Parameter yang diamati adalah persentase jumlah sel mikronuklei. Hasil penelitian menunjukkan sediaan uji pada dosis 100 dan 300 mg/kgBB telah mampu menurunkan persentase jumlah sel mikronuklei secara signifikan dibandingkan kontrol positif (sig. < 0,05). Penurunan persentase sel mikronuklei terbaik dari sediaan uji ditunjukkan oleh pemberian ekstrak pada dosis 100 mg/kgBB selama 15 hari.

Kata Kunci : Antikanker, Jahe, *Mikoriza*, *Micronucleus Assay*

ABSTRACT

This study aims to determine the anticancer activity of ethanol extract of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) that has previously been introduced with *mycorrhiza* fungi. The anticancer activity was evaluated using micronucleus assay method. Mice were grouped into five: negative control, positive control, dose I (extract 30 mg/kgBW), dose II (extract 100 mg/kgBW), and dose III (extract 300 mg/kgBW). Each group was divided into three small groups based on the duration of treatment. The mice were induced by cyclophosphamide 50 mg/kgBW intraperitoneally. After 30 hours, the treated groups received the extract dose by oral gavage administration for 3, 7, and 15 days. After treatment, mice were sacrificed and the femur bone marrow was taken. The percentage of micronuclei cells was measured. The result confirmed that the extract at the doses of 100 and 300 mg/kgBW could decrease the percentage of micronuclei cells significantly, compared to positive control (sig < 0.05). The most significant decrease of micronuclei cells was showed by the group treated with 100 mg/kgBW during 15 days.

Keywords : Anticancer, Ginger, *Mycorrhiza*, *Micronucleus Assay*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit paling mematikan di dunia. Pada tahun 2007, 13% dari 7,9 juta orang meninggal karena kanker dan 72% dari total kematian akibat kanker pada tahun 2007 terjadi di negara miskin dan sedang berkembang (WHO, 2010). Di Indonesia, kanker menduduki urutan kelima sebagai penyebab kematian utama (Aziz, 2009). Sekitar 170-190 orang dari 100.000 orang Indonesia terserang kanker (Tjindarbumi dan Mangunkusumo, 2007).

Indonesia yang kaya akan sumber daya alam hayati berupa tumbuh-tumbuhan telah banyak melakukan penelitian tentang skrining fitokimia dan farmakologi. Di antara tumbuhan yang potensial untuk diproduksi dan dikembangkan untuk tujuan pengobatan adalah rimpang jahe (*Zingiber officinale* Rosc.), yang dilaporkan mempunyai banyak kegunaan seperti menghangatkan badan, anti inflamasi, anti oksidan dan analgetik (Mahmood, 2006).

Beberapa komponen utama dalam jahe seperti gingerol, shogaol dan zingerone memiliki sifat antioksidan di atas Vitamin E (Kikuzaki dan Nakatani, 1993). Selain itu, jahe mampu menaikkan aktivitas salah satu sel darah putih, yaitu sel natural killer (NK)

dalam melisis sel targetnya, yaitu sel tumor dan sel yang terinfeksi virus (Zakaria *et al.*, 1999). Komponen pembawa rasa pedas pada jahe yakni gingerol, paradol, shogaol dan zingerone memiliki aktivitas anti-inflamasi dan efek kemopreventif yang menunjukkan pencegahan timbulnya kanker pada percobaan karsinogenesis (Shukla, 2007). Ekstrak jahe menunjukkan penurunan yang tajam terhadap sel *Ehrlich Ascites Carcinoma*, ini terlihat dari fragmentasi DNA setelah 7 hari (14,3%) dan 14 hari (12,3%) (Hanafy, 2009).

Penelitian kali ini menggunakan rimpang jahe khusus yang telah diintroduksi dengan *Fungi Mikoriza Arbuskula* (FMA). *Fungi Mikoriza Arbuskula* (FMA) merupakan salah satu jenis agen hayati yang berpotensi untuk dikembangkan dalam pengendalian penyakit layu bakteri. Studi tentang inokulasi *Fungi Mikoriza Arbuskula* (FMA) *Indigenus* pada bibit jahe untuk pengendalian penyakit layu *Ralstonia solanacearum* ras 4 menunjukkan sebanyak 4 isolat FMA yang diinokulasikan pada bibit mampu meningkatkan ketahanan tanaman jahe terhadap penyakit layu *R solanacearum* ras 4 mencapai 100%, sedangkan 4 isolat memiliki kemampuan yang bervariasi dalam menekan penyakit layu bakteri yaitu 66,47–83,34%.

Inokulasi FMA pada bibit tanaman jahe juga mampu meningkatkan pertumbuhan dan produksi jahe berbeda nyata dibanding kontrol ($P < 0,05$) dengan peningkatan pembentukan tunas 150%, tinggi tanaman 87,56%, jumlah daun 162,22%, hasil rimpang 400% dan tajuk tanaman 598,30%. (Suharti, 2011). Berdasarkan hal tersebut, jahe jenis ini dipilih sebagai sampel, karena diharapkan kandungan senyawa metabolit sekunder di dalamnya mempunyai aktivitas anti kanker lebih baik dari pada jahe biasa.

METODE

Sampel berupa rimpang jahe segar yang diambil dari Kebun Tumbuhan Obat (KTO) Universitas Andalas Padang, Sumatera Barat, kemudian sampel diekstraksi sehingga diperoleh ekstrak kental bebas etanol. Dosis dari ekstrak etanol tanaman jahe yang diintroduksi dengan mikoriza yang digunakan untuk menguji aktivitas antikanker adalah 30, 100 dan 300 mg/KgBB. Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih (*Mus musculus*) betina yang berumur 2 bulan sebanyak 75 ekor dengan berat badan 20-30 gram.

Hewan percobaan dikelompokkan dalam 5 kelompok, terdiri dari 3 kelompok dosis dan 2 kelompok kontrol. Masing-masing kelompok dibagi lagi dalam 3 kelompok berdasarkan lama pemberian sediaan uji. Lama pemberian sediaan uji untuk masing-masing kelompok adalah 3, 7 dan 15 hari. Untuk semua kelompok kecuali kontrol negatif, hewan diinduksi dengan siklofosfamida 50 mg/KgBB pada hari ke-0. Setelah 30 jam, hewan diberikan sediaan uji berdasarkan kelompok masing-masing. Setelah hewan percobaan dibunuh, dilakukan pembedahan dan diambil sumsum tulang femurnya. Sumsum tulang inidispersikan ke dalam serum darah sapi-buffer phospat (1:1 v/v) (Ariantoni, 2006; Thompson, 1985), kemudian dibuat preparat apusan sumsum tulang femur mencit dan diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 10 x 100. Penghitungan jumlah sel mikronuklei pada kaca objek yang dihitung sebanyak 5 kali pada tempat yang berbeda. Sel mikronuklei berwarna ungu gelap sedangkan sel normal berwarna ungu terang. Setelah itu, ditentukan persentase jumlah sel mikronukleinya.

Data dari hasil penelitian pada parameter jumlah mironuklei dianalisis secara statistik dengan uji ANOVA dua arah. Jika hasil analisa bermakna maka dilanjutkan dengan uji *Duncan New Multiple Range Test*. Hasil dari foto mikroskopis jumlah mironuklei merupakan data kualitatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak etanol rimpang jahe yang diintroduksi dengan mikoriza berpengaruh terhadap penurunan jumlah sel mikronuklei. Persentase jumlah sel mikronuklei pada preparat sumsum tulang femur mencit kelompok kontrol positif, kontrol negatif, perlakuan dengan ekstrak pada dosis 30 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB secara berurutan pada

hari ke-3 adalah 70,57; 19,56; 81,85; 74,35 dan 57,57%. Pada hari ke-7 adalah 76,20; 25,00; 70,074; 40,695 dan 39,606%. Sedangkan pada hari ke-15 adalah 78,88; 16,44; 72,994; 38,395 dan 44,63%.

Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih betina. Penggunaan mencit sebagai hewan percobaan karena hewan ini mudah didapat, berukuran kecil sehingga mudah ditangani, harganya lebih murah dan memiliki masa hidup pendek (Thompson, 1985).

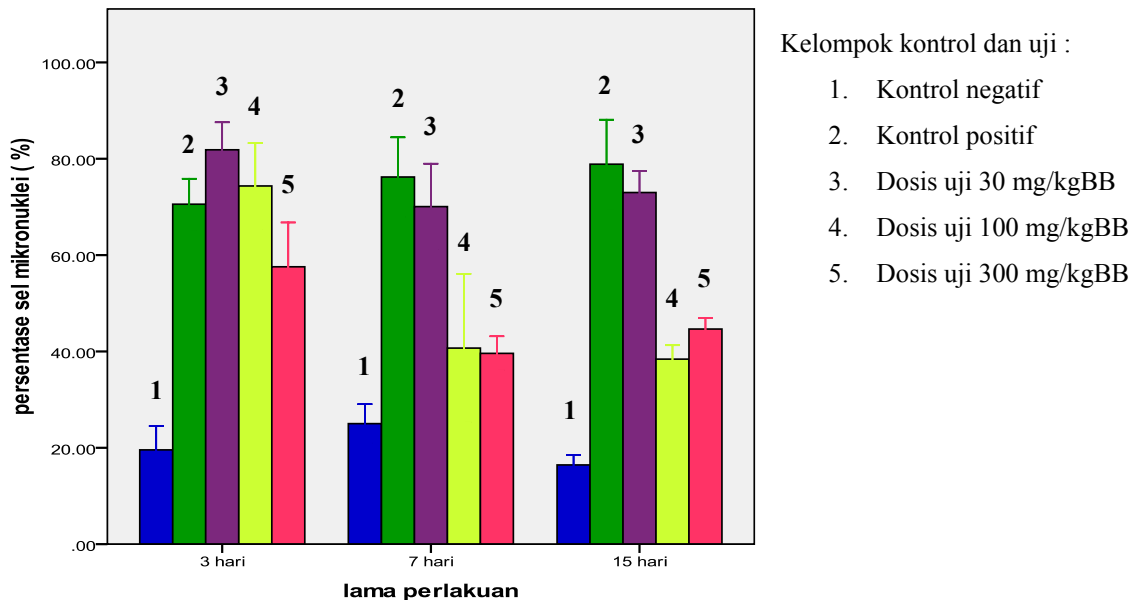
Penginduksi kanker yang digunakan pada penelitian ini adalah siklofosfamida dosis tunggal 50 mg/kgBB secara intraperitoneal dimana pada dosis ini siklofosfamida bersifat karsinogenik terhadap mencit (Busk *et al.*, 1984). Efek karsinogenik yang muncul berhubungan dengan keterbatasan enzim pada sel normal untuk menetralkan metabolit siklofosfamida yang reaktif dalam jumlah besar. Siklofosfamida menginduksi pembentukan mikronukleus melalui metabolit aktifnya yang bersifat pengalkilasi, yaitu mustard fosforamida, akrolein, dan 4-hidroksisiklofosamid (Chabner *et al.*, 2006). Senyawa pengalkilasi tersebut dapat berikatan dengan berbagai gugus fungsi komponen sel, termasuk terhadap basa-basa DNA. Komponen yang diserang adalah basa N7 guanin pada DNA (Salmon & Sartorelli, 1998). Kerusakan pada DNA akan menyebabkan terjadinya kekacauan kode-kode pada DNA sehingga akan mengakibatkan perubahan informasi genetik yang akan menghasilkan protein mutan. Perubahan informasi genetik juga akan mengakibatkan hilangnya sistem kontrol yang mengatur pembelahan dan pertumbuhan sel sehingga sel akan membelah tak terkontrol (Pai, 1987; Watson *et al.*, 1987). Berdasarkan mekanisme kerja diatas, penggunaan siklofosamid dosis 50 mg/kgBB menyebabkan peningkatan jumlah sel mikronuklei pada mencit putih betina.

Hewan percobaan dikorbkan 24 jam setelah pemberian sediaan uji terakhir dengan cara dibedah untuk diambil sumsum tulang femurnya kemudian dispersikan dalam campuran serum:buffer (1:1) dan dibuat preparat apusan dengan pewarnaan. Pemeriksaan mikroskopis preparat apusan dilakukan dengan menghitung jumlah sel mikronuklei yang ditandai dengan sel berwarna ungu gelap dan sel normal yang berwarna ungu terang. Perbedaan warna antara sel normal dan sel mikronuklei ini disebabkan oleh perbedaan jumlah penyerapan zat warna oleh DNA sel tersebut. Zat warna yang digunakan pada pewarnaan ini bersifat basa dan dapat berikatan dengan asam nukleat (DNA) yang terdapat dalam inti sel. Sel kanker mempunyai DNA yang tidak normal dimana jumlah keseluruhan DNA per sel lebih banyak dari sel normal diploid (2N). Hal ini disebabkan oleh sel kanker melakukan aktivitas mitosis yang berlebihan dibandingkan dengan sel normal (Abrams, 1994).

Pada gambar 1, kelompok kontrol positif yang hanya diinduksi dengan siklofosfamida dosis tunggal 50 mg/kg BB menunjukkan bahwa pemberian siklofosfamida dosis tunggal 50 mg/kgBB secara intraperitoneal dapat meningkatkan jumlah sel

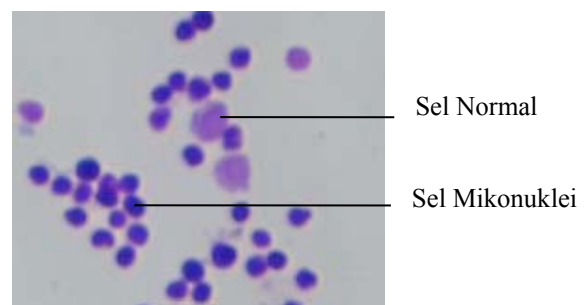
mikronuklei pada sumsum tulang femur mencit atau dapat menimbulkan kanker. Dan dapat dilihat juga bahwa rata-rata jumlah sel mikronuklei setelah pemberian sediaan uji selama 3, 7, dan 15 harimenunjukkan bahwa terjadi penurunan persentase jumlah sel mikronuklei pada kelompok hewan percobaan yang diberi sediaan ujidibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Penurunan ini juga sebanding dengan kenaikan tingkatan dosis dan lama pemberian. Namun, antara dosis 100 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB tidak terlalu memberikan perbedaan. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol rimpang jahe yang diintroduksi dengan mikoriza memiliki aktivitas sitotoksik, dimana aktivitas terbesar ditunjukkan oleh dosis 100 mg/kgBB selama 15 hari pemberian ekstrak dimana pada dosis ini terjadi penurunan terbesar persentase sel mikronuklei terhadap kontrol positif.

Aktivitas sitotoksik berupa penurunan jumlah sel mikronuklei ini diduga disebabkan oleh kandungan metabolit sekunder yang ada pada rimpang jahe yaitu fenolik aktif seperti gingerol, paradol dan shogaol yang mempunyai antioksidan, anti-kanker, anti-intlamasi, anti-angiogenesis dan anti-artherosclerotic. Komponen pembawa rasa pedas pada jahe yakni gingerol, paradol, shogaol, dan zingerone memiliki aktivitas anti-inflamasi dan efek kemopreventif yang menunjukkan pencegahan timbulnya kanker pada percobaan karsinogenesis (Shukla, 2007). Gingerol dan paradol juga bersifat anti-tumor yang dapat menahan tumbuh suburnya sel kanker pada tubuh manusia (Surh, 1999). Selain itu, jahe mampu menaikkan aktivitas salah satu sel darah putih, yaitu sel *natural killer* (NK) dalam melisis sel targetnya, yaitu sel tumor dan sel yang terinfeksi virus. (Zakaria et al., 1999).

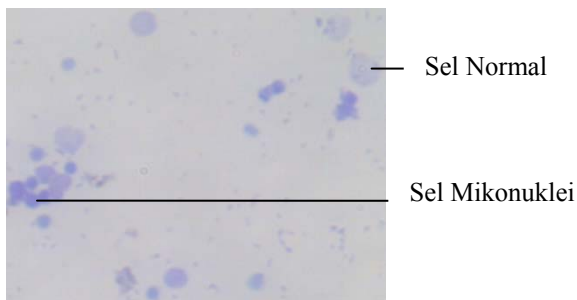


Gambar 1. Grafik hubungan antara persentase sel mikronuklei dengan waktu pengamatan pada mencit putih betina.

Salah satu bahan yang potensial untuk melawan radikal bebas adalah senyawa fenolik dari tumbuhan dengan aktivitas antioksidan primer (pemutus reaksi rantai). Antioksidan primer ini bekerja untuk mencegah pembentukan senyawa radikal bebas baru. Senyawa fenolik dan flavonoid mempunyai cincin aromatik yang mengandung satu atau dua gugus hidroksil (OH). Fenolik dan flavonoid berperan sebagai antioksidan karena dapat menangkap radikal bebas dengan melepaskan atom hidrogen dari gugus hidroksilnya. Pemberian atom hidrogen ini akan menyebabkan radikal bebas menjadi stabil dan berhenti melakukan gerakan ekstrim, sehingga tidak merusak lipida, protein, dan DNA (materi genetik) yang menjadi target kerusakan seluler. Dengan mekanisme seperti itu, radikal bebas dapat dihancurkan atau distabilkan yang pada akhirnya dapat menekan terjadinya kanker (Shahidi, et al., 1995).



Gambar 2. Foto pemeriksaan preparat apusan sumsum tulang femur mencit betina kelompok kontrol positif setelah 15 hari penginduksian perbesaran 10x40.



Gambar 3. Foto pemeriksaan preparat apusan sumsum tulang femur mencit betina kelompok dosis III (300 mg/kgBB) setelah 15 hari pemberian ekstrak perbesaran 10 x 40.

Setelah dilakukan pengolahan data dengan uji analisa variansi (ANOVA) dua arah diketahui bahwa perbedaan dosis, lama pemberian sediaan uji dan interaksi antara kedua faktor (perbedaan dosis dan lama pemberian sediaan uji) mempengaruhi jumlah sel mikronuklei rata-rata hewan percobaan secara bermakna (sig. < 0,05).

Tabel 1. Hasil uji Duncan pada faktor kelompok dosis terhadap sel mikronuklei mencit putih betina

kelompok control dan uji	N	Subset		
		1	2	3
Control negative	9	20,3356		
Dosis uji 300 mg/kgBB	9		47,2700	
Dosis uji 100 mg/kgBB	9		51,1478	
Dosis uji 30 mg/kgBB	9			74,9711
Control positif	9			75,2144
Sig.		1,000	0,264	0,944

Uji lanjutan dilakukan dengan uji lanjut berjarak Duncan untuk melihat perbedaan persentase sel mikronuklei dari masing-masing perlakuan dan lama pemberian sediaan uji. Dari hasil uji Duncan, diketahui bahwa terdapat perbedaan persentase sel mikronuklei yang sangat nyata antara masing-masing dosis. Namun, antara dosis 100 mg/kgBB dengan dosis 300 mg/kgBB tidak terlalu berbeda, artinya pada dosis 100 mg/kgBB zat uji telah memiliki aktivitas yang menunjukkan penurunan persentase jumlah sel mikronuklei hingga mendekati nilai pada kelompok kontrol negatif (normal) (Tabel I). Dari hasil uji Duncan, diketahui bahwa terdapat perbedaan persentase sel mikronuklei yang sangat nyata dilihat dari lama pemberian sediaan uji. Namun, antara 7 hari pemberian dengan 15 hari pemberian tidak terlalu berbeda, artinya pada 7 hari pemberian zat uji telah memiliki aktivitas yang menunjukkan penurunan persentase jumlah sel mikronuklei (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil uji Duncan pada faktor lama perlakuan terhadap sel mikronuklei mencit putih betina

Lama perlakuan	N	Subset	
		1	2
15 hari	15	50,2673	
7 hari	15	50,3140	
3 hari	15		60,7820
Sig.		0,986	1,000

KESIMPULAN

Ekstrak etanol rimpang jahe yang diintroduksi dengan fungi mikoriza arbuskula telah memiliki aktivitas sitotoksik pada dosis 100 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB. Peningkatan dosis percobaan diikuti dengan peningkatan efek sitotoksik. Pada variasi dosis dan lama percobaan, aktivitas sitotoksik terbaik dari ekstrak etanol rimpang jahe yang diintroduksi dengan mikoriza ditunjukkan oleh pemberian ekstrak pada dosis 100 mg/kgBB selama 15 hari.

DAFTAR PUSTAKA

- Abrams, G. D. 1994. Gangguan Pertumbuhan, Proliferasi dan Diferensiasi Sel. *in* Price, S. A. & Wilson, L. M. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-proses Penyakit* (Edisi 4). Penerjemah: P. Anugerah. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ariantoni. 2006. Uji efek anti kanker ekstrak etanol daun ekor naga (*epipremnos media (z. & m.) engl.*) pada mencit putih jantan dengan metoda micronucleus assay, Skripsi, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Andalas, Padang.
- Aziz, M. F. 2009. Gynecological cancer in Indonesia. *Journal of Gynecologic Oncology*, **20** (1): 8-10.
- Busk, L., Sjostrom, B & Ahlborg U. G. 1984. Effect of Vitamin A on Cyclophosphamida Mutagenicity In vitro (Ames Test) and in vivo (Mouse Micronucleus Test). *Fd. Chem, Toxic*, **22** (9): 725-730.
- Chabner, B. *Aet al.* 2006. Chemotherapy of Neoplastic Diseases. *in* Goodman, L. S. & Gilman, A. *The Pharmacological Basic of Therapeutics* (11th Edition). New York: The Mc Graw-Hill Companies Inc.
- Hanafy, E.Z. 2009. Ginger Extract Antimutagens as Cancer Chemopreventive Agent Against Ehrlich Ascites Carcinoma. *Academic Journal of Cancer Research*, **2** (2): 61-67.
- Kikuzaki, H. and N. Nakatami. 1993. Antioxidant Effects of Some Ginger Constituents. *J. Food Science*, **58**: 1.407-1.410.
- Mahmood, A.A., Philip, K. and Salmah, I. 2006. Anti Ulcerogenic Effect of the Rhizomes of *Zingiber officinale* against Ethanol Induced Gastric Ulcers in Rats. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, **5** (2): 122-125.
- Pai, A. C. 1987. *Dasar-dasar Genetika* (Edisi II). Penerjemah: M. Apandi. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Salmon, S. E. & Sartorelli, A. C. 1998. Kemoterapi Kanker. *in* Katzung, B. G. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. (Edisi VI). Penerjemah: Staf Dosen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Shahidi, F. and M. Nacz. 1995. *Food Phenolics: Sources, Chemistry, Effects, Applications*. Ed. Technomic Publishing Co. Inc.
- Shukla, Y., Singh, M. 2007. Cancer Preventive Properties of Ginger : A Brief Review. *J. Food Chem Toxicol*, **45** (5): 683-690.
- Suharti, N., Habazar, T., Nasir, N., Dachryanus. dan Jamsari. 2011. Inokulasi *Fungi Mikoriza Arbuskula (FMA) Indigenus*

- pada Bibit Jahe untuk Pengendalian Penyakit Layu *Ralstonia solanacearum* ras 4. *Jurnal Natur Indonesia*, **14 (1)**: 61-67.
- Surh, Y. 1999. Molecular mechanism of chemopreventive effect of selected dietary and medicinal phenolic substances. *J environ Pathol Toxicol Oncol*, 428(1-2): 305-327.
- Thompson, E. B. 1985. *Drug Bioscreening : Fundamental of Drug Evaluation Techniques in Pharmacology*, New York : Graceway Publishing Company Inc.
- Tjindarbuni D. and Rukmini M. 2001. Cancer in Indonesia, present, and future. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **32**: 17-21.
- Watson, J. D., Tooze, J. & Kurtz, D. T. 1987. *DNA Rekombinan*. Penerjemah: W. Gunarso. Jakarta: Penerbit Erlangga
- WHO. 2010. *Quick cancer facts*. Diakses pada Oktober 2010 dari <http://www.who.int/cancer/en/>.
- Zakaria, F. R. dan Rajab, T. M. 1999. Pengaruh Ekstrak Jahe (*Zingiber Officinale* Roscoe) terhadap Produksi Radikal Bebas Makrofag Mencit Sebagai Indikator Immunostimulan Secara in-vitro. Persatuan Ahli Pangan Indonesia (PATPI). *Prosiding Seminar Nasional Teknologi Pangan*, 707-716.