

Efek Kombinasi Ekstrak *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A.Gray dan *Curcuma domestica* Val terhadap Nodul dan Berat Badan Tikus Model Kanker

Effect of *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A.Gray and *Curcuma domestica* Val Extracts Combination Against Nodule and Body Weight in Cancer Rats Model

Wahyu Nur Halimah¹, Woro Rukmi Pratiwi², Mae Sri Hartati Wahyuningsih²

¹. Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter FK-UGM

². Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran UGM

Corresponding author: maeshw@ugm.ac.id

ABSTRAK

Kembang bulan [*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray] merupakan kandidat tanaman berpotensi antikanker yang telah dibuktikan sebelumnya memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker WiDr, IC₅₀=61,55 ug/mL. Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) banyak digunakan dalam pengobatan tradisional, mengandung kurkuminoid yang memiliki aktivitas antikanker dengan memodulasi fungsi imun yang dimediasi oleh limfosit. Dengan adanya efek imunostimulan dari kunyit apabila dicampur dengan kembang bulan sebagai kandidat antikanker diharapkan akan bersinergis lebih baik. Tujuan penelitian ini untuk mengkaji potensi kombinasi ekstrak etanol *T. diversifolia* dan *C. domestica* pada hewan model kanker dengan cara menghitung berat badan, jumlah nodul dan volume nodul hewan coba. Penelitian ini adalah penelitian kuasi eksperimental. Kombinasi ekstrak etanol 70% daun kembang bulan dan rimpang kunyit dibuat suspensi dan dibagi menjadi 3 dosis yaitu dosis 40:150mg, 80:150mg, dan 160:150mg. Kemudian diberikan peroral pada masing-masing kelompok tikus yang telah mengalami kanker payudara setelah diinduksi dengan DMBA. Kemudian diamati berat badan, jumlah nodul, dan volume nodul tikus yang dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif (doksorubisin). Persentase perubahan pada masing-masing kelompok perlakuan dibandingkan dan diuji secara statistik menggunakan analisis Anova. Hasil menunjukkan bahwa perbandingan berat badan tikus antara kelompok kontrol doksorubisin dan kelompok dosis 40:150mg, 80:150mg, dan 160:150mg menunjukkan tidak berbeda signifikan. Perbandingan volume nodul kanker payudara antara kelompok kontrol dan kelompok uji menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan. Kombinasi ekstrak etanol kembang bulan dan rimpang kunyit tidak mempunyai efek signifikan terhadap berat badan dan nodul kanker payudara.

Kata Kunci: *Tithonia diversifolia*, *Curcuma domestica*, DMBA, nodul kanker payudara, berat badan.

ABSTRACT

Kembang bulan [*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray] is a potentially anticancer plants that have been previously shown have cytotoxics effect on WiDr colon cancer cells, IC₅₀=61.55µg/mL. Turmeric (*Curcuma domestica* Val.) is widely used in traditional medicine. Curcuminoids compounds from turmeric have potential anticancer activity with possibly modulate immune function mediated by lymphocytes. With the immunostimulant effect of turmeric when mixed with kembang bulan as an anticancer candidate is expected to synergize better. This study aims to determine the potential of *T. diversifolia* and *C. domestica* ethanolic extracts combination in cancer rats model by measuring weight,

number of nodules, and nodule volume animals. The study was a quasi-experimental study. Mixed 70% ethanol extract of kembang bulan's leaves and turmeric's rhizome divided into 3 doses, 40:150mg, 80:150mg, and 160:150mg. Then it given to each group of rats by orally that had experienced breast cancer . After that, see potential on body weight, number of nodules, and nodule volume. Then compared with normal group, negative control group, and positive control group. Furthermore, the percentage change in each treatment group were compared and statistically tested using ANOVA analysis. Comparison of the results of rat's body weight between the control group (doxorubicin) and test group showed significantly no different results. Comparison of the results of rat's breast cancer nodule volume between the control group and the test group showed significantly no different results. A combination of 70% ethanol extract of kembang bulan's leaves and turmeric's rhizome have no significant effect on body weight and breast cancer nodules.

Key words: *Tithonia diversifolia*, *Curcuma domestica*, DMBA, body weight, cancer nodules

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum pada wanita yang insidensinya meningkat setiap tahunnya. Kanker payudara juga merupakan penyebab utama kematian pada penderita kanker. *American Cancer Society* melaporkan 182.460 kasus kanker payudara pada tahun 2008 (26% dari kasus kanker total) di Amerika Serikat. Di antara mereka, 40.480 meninggal karena penyakit ini (Nugroho *et al.* , 2012). Di Indonesia, sepuluh peringkat neoplasma ganas pasien rawat inap di rumah sakit sejak tahun 2004 hingga tahun 2008 masih sama dan tiga peringkat pertama adalah neoplasma ganas payudara, serviks uterus, dan hati dan saluran empedu intrahepatik.

Penatalaksanaan kanker payudara sampai saat ini belum memuaskan hasilnya karena efek samping kemoterapi yang merugikan. Doksorubisin merupakan salah satu contoh agen kemoterapi yang banyak digunakan untuk pengobatan kanker. Doksorubisin memiliki afinitas tinggi sehingga mampu mengikat DNA secara interkalasi dengan menghambat topoisomerase II dan mencegah sintesis DNA dan RNA. Dengan cara itu, doksorubisin mampu menyebabkan sel kanker mati sehingga dapat menekan progresi tumor (Howland *et al.*, 2006). Namun demikian penggunaan doksorubisin kini semakin terbatas karena efek

sampingnya yang telah diketahui berupa toksisitas pada jantung, ginjal, paru, testis, dan hematologi (Patil and Balaraman, 2009). Oleh karena itu pemanfaatan bahan alam sebagai salah satu alternatif pendampingan obat kanker perlu dieksplorasi.

Salah satunya adalah tanaman kembang bulan yang telah banyak digunakan untuk pengobatan berbagai macam penyakit (Obafemi *et al.*, 2006). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat dan ekstrak etanol kembang bulan mampu menghambat proliferasi sel kanker kolon (Col-2), dan anti leukemia (Goffin *et al.*, 2002; Gu *et al.*, 2002). Tagitinin C isolasi dari kembang bulan paling aktif dan selektif pada sel kanker WiDr dengan $IC_{50}=0,585$ ug/mL, IS. 69, 015 (Wahyuningsih *et al.*,2015). Rimpang Kunyit sudah digunakan sejak lama secara empiris oleh masyarakat untuk berbagai macam pengobatan, termasuk penyakit kanker. Kunyit memiliki kandungan senyawa aktif kurkuminoid yang terdiri dari kurkumin, desmetoksi kurkumin, trietil kurkumin, dan bisdesmetoksi kurkumin (Meiyanto, 1999). Beberapa bukti menunjukkan bahwa kurkumin berperan secara fungsional untuk siklooksigenase- dan -lipoxygenase katalis arachidonic dan metabolisme asam linoleat dalam perkembangan kanker (Furstenberger *et al.*, 2007). Kurkumin

memiliki aktivitas potensial antikanker terhadap adenomas dengan kemungkinan memodulasi fungsi imun yang dimediasi oleh limfosit (Churchill, 2000). Kurkumin dan genistein telah dilaporkan sebagai inhibitor yang paling ampuh terhadap pertumbuhan sel-sel tumor payudara manusia (Verma *et al.*, 1998).

Berdasarkan fakta tersebut maka pencampuran kedua tanaman tersebut diharapkan dapat meningkatkan potensinya sebagai antikanker dan menurunkan toksisitasnya. Keberhasilan pengobatan kanker payudara menggunakan kedua jenis tanaman ini, sangat dipengaruhi oleh keadaan nodul kanker payudara hewan coba itu sendiri. Oleh karena itu, jumlah nodul dan volume nodul sangat penting untuk diperhatikan. Selain itu, pengukuran tingkat keberhasilannya dengan mengukur berat badan tikus selama diberi perlakuan.

METODOLOGI

Jenis penelitian adalah eksperimental dengan rancangan *post-test control group design*. Penelitian dilakukan pada tikus betina *Sprague Dawley* yang diinduksi dengan 7,12-dimethylbenz[a]antrasene (DMBA) sehingga tikus mengalami kanker payudara.

Bahan

Tanaman Kembang Bulan dan Kunyit diambil dari Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TO-OT) Tawangmangu pada bulan Januari 2013 dan keduanya telah dideterminasi di Bagian Biologi Farmasi FF UGM dengan No BF/28/Ident/Det/I/2013 dan No. BF/33/Ident/Det/II/2013, Etanol (Merck), suspensator 1 % (PGA), minyak jagung, air, 7,12-dimethylbenz[a]antrasene (DMBA) Sigma Chemical, Co, USA), formaldehide, doksorubisin 1 vial, pakan tikus

Alat

Vakum rotatory evaporator, corong Buchner, cawan porselin, mortar, stamper, neraca (alat timbang digital), sentrifuge,

vortex, aluminium foil, tabung reaksi, spuit, syringe sonde, kandang tikus, kertas, pulpen, pinset, jangka sorong, gloves, masker, tissue, kamera.

CARA PENELITIAN

Pembuatan Ekstrak Kembang Bulan dan Rimpang Kunyit

Serbuk daun kembang bulan (1 kg) diekstraksi secara maserasi dengan etanol 70% (2 liter). Kemudian didiamkan selama 24 jam pada suhu kamar sambil sesekali diaduk. Maserat yang ada disaring dengan corong Buchner sehingga diperoleh maserat dan ampas. Ampas dimaserasi kembali menggunakan cara yang sama seperti di atas sampai 3x maserasi. Maserat/Sari diuapkan menggunakan vakum rotatory evaporator sampai diperoleh ekstrak agak kental dan dituangkan pada cawan porselin. Kemudian diuapkan sampai ekstrak kental. Pembuatan ekstrak kunyit juga menggunakan prosedur yang sama dengan pembuatan ekstrak kembang bulan.

Pembuatan Sediaan Suspensi

Ekstrak etanol *T.diversifolia* dan *C. domestica*, setelah ditimbang masing-masing dimasukkan dalam mortar dan stamper. Ditambahkan suspensator 1% (PGA) dan air sedikit demi sedikit sampai homogen sehingga diperoleh volume suspensi yang akan dipakai.

Uji Aktivitas Antikanker

1. Aklimatisasi Tikus *Sprague-Dawley* (SD)

Tikus SD diaklimatisasi selama 7 hari dengan diberi makan dan minum ad libitum. Sebelum diberikan sediaan uji tikus SD dipuasakan selama kurang lebih 12 jam, namun tetap diberi minum secukupnya.

2. Pengelompokan dan pembuatan model Tikus kanker payudara.

Tiga puluh ekor tikus betina galur *Sprague Dawley*, umur 4 minggu dengan berat 70 ± 20 g. Senyawa DBMA, ditimbang dengan dosis 20 mg/kgBB dan dilarutkan

dalam minyak jagung (*corn oil*) dengan bantuan vortex hingga diperoleh larutan jernih dan homogen. Kadar DMBA dalam minyak jagung yang disarankan adalah 4 mg/mL. Volume DBMA yang diberikan pada hewan coba adalah $(BB \text{ tikus}/1000) \times (20/\text{kadar DBMA})$. Larutan DBMA diberikan 2 kali seminggu selama 5 minggu.

3. Pengelompokan Hewan Coba

Sebanyak 30 ekor tikus SD dibagi dalam 6 kelompok, masing-masing terdiri dari 3-5 ekor tikus dengan pembagian kelompok sebagai berikut:

Kelompok 1 : Kelompok tikus sehat diberi pakan standar dan air secara ad libitum.

Kelompok 2 : Kelompok tikus sakit (induksi DMBA) diberi pakan standar dan air secara ad libitum.

Kelompok 3 : Kelompok tikus sakit dan diberi obat kanker doksorubisin 1 kali perhari 0,032 mg/20 g BB secara intra peritoneal selama 4 minggu

Kelompok 4 : Kelompok tikus sakit + Campuran ekstrak *T. diversifolia* dosis (40 mg/kgBB) dan *C. domestica* dosis (150 mg/kgBB) 2x sehari selama 4 minggu.

Kelompok 5 : Kelompok tikus sakit + Campuran ekstrak *T. diversifolia* dosis (80 mg/kgBB) dan *C. domestica* dosis (150 mg/kgBB) 2x sehari selama 4 minggu.

Kelompok 6 : Kelompok tikus sakit + Campuran ekstrak *T. diversifolia* dosis (160 mg/kgBB) dan *C. domestica* dosis (150 mg/kgBB) 2x sehari selama 4 minggu.

4. Pengukuran berat badan tikus SD

Penimbangan berat badan tikus dilakukan 2 kali seminggu dari awal tikus diberi perlakuan sampai dengan tikus akan diterminasi. Penimbangan dilakukan menggunakan timbangan berat badan tikus manual.

5. Penghitungan jumlah nodul dan diameter nodul tikus.

Setiap tikus dipalpasi secara bergantian menggunakan jari pada

sepanjang bagian dada. Hal ini digunakan untuk mengetahui keberadaan benjolan yang menjadi indikasi adanya kanker payudara. Identifikasi dilakukan dengan hati-hati untuk bisa membedakan kanker payudara dengan tonjolan tertentu yang memang merupakan bentuk alami morfologi tubuh tikus. Pemeriksaan nodul ini dilakukan 2 minggu setelah pemberian DMBA terakhir. Kemudian dilakukan tiap seminggu sekali. Pengukuran diameter nodul dengan menggunakan jangka sorong dengan satuan {panjang x lebar (mm²)}. Pada tikus SD yang ditemukan nodul tumor segera dicatat nomornya, jumlah, dan diameter nodul. Selanjutnya tikus SD ini yang akan dimasukkan kedalam kelompok perlakuan (kelompok 2-6). Apabila diameter nodul melebihi 1 cm, maka tikus segera diterminasi dan selanjutnya diperiksa ke Laboratorium Patologi Anatomi dan Patologi Klinik.

6. Penentuan dosis dan penyiapan doksorubisin

Dosis doksorubisin untuk tikus SD adalah 8 mg/kgBB (= 0,16 mg/20 gBB) sekali pemberian. Dosis tersebut juga dapat diberikan 5 kali pemberian (5 hari dalam 1 minggu). Jadi setiap kali pemberian 0,16 : 5 = 0,032 mg/20 g BB.

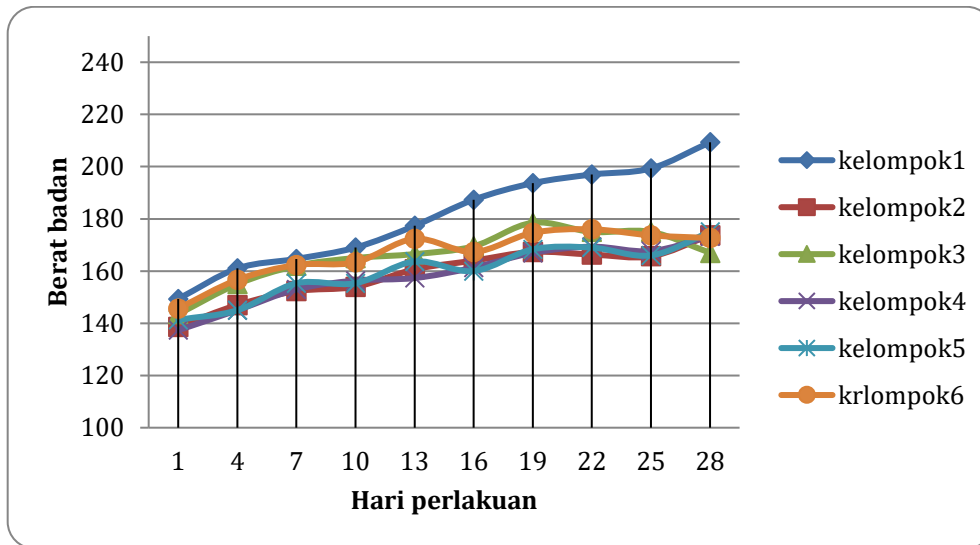
Analisis Hasil

Persentase hasil dari kelompok perlakuan (4, 5, dan 6) dibandingkan dengan kelompok kontrol (1, 2, dan 3). Selanjutnya persentase perubahan pada masing-masing kelompok perlakuan dibandingkan dan diuji secara statistik menggunakan analisis Anova.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perkembangan berat badan hewan coba

Berat badan hewan coba ditimbang selama pemberian campuran kembang bulan dan rimpang kunyit yaitu selama 28 hari. Data perkembangan berat badan menunjukkan bahwa pertumbuhan berat badan kelompok uji lebih rendah



Gambar 1. Grafik pertumbuhan berat badan hewan coba selama percobaan. Kelompok 1: Kontrol normal; kelompok 2: Kontrol negatif; kelompok 3: Kontrol positif; Kelompok 4: dosis 40mg; Kelompok 5: dosis 80mg; Kelompok 6: dosis 160mg

dibandingkan dengan kelompok kontrol normal (Gambar 1). Nilai rata-rata selisih berat badan awal dan akhir kelompok kontrol normal adalah sebesar 56.33g, sedangkan kelompok uji yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dosis 1, dosis 2, dosis 3, berturut-turut sebesar 35g, 23.5g, 36g, 33.67, dan 27g.

Pada uji statistik menggunakan Anova didapatkan nilai signifikansi antara semua kelompok uji dibandingkan dengan kelompok normal menunjukkan $p < 0.05$. Dengan demikian terdapat perbedaan berat badan secara bermakna pada kelompok uji dengan kelompok normal. Sementara itu, nilai signifikansi di antara kelompok uji saja (kontrol negatif, kontrol positif, dosis 40mg, dosis 80mg, dosis 160mg) menunjukkan $p > 0.05$, sehingga tidak terdapat perbedaan yang berbeda secara bermakna diantara kelompok uji.

Nodul tumor hasil induksi DMBA.

Dari 25 ekor tikus galur SD yang diinduksi DMBA sebanyak 10 kali pada dosis 20mg/kgBB, hanya 14 ekor diantaranya yang muncul nodul. Kemudian dari 14 ekor tikus yang timbul nodul, 2 ekor

tikus dimasukkan dalam kelompok kontrol positif. Sedangkan kelompok kontrol negatif, kelompok dosis 40 mg, kelompok dosis 80mg, dan kelompok dosis 160mg, masing-masing dimasukkan 3 ekor tikus ke dalamnya.

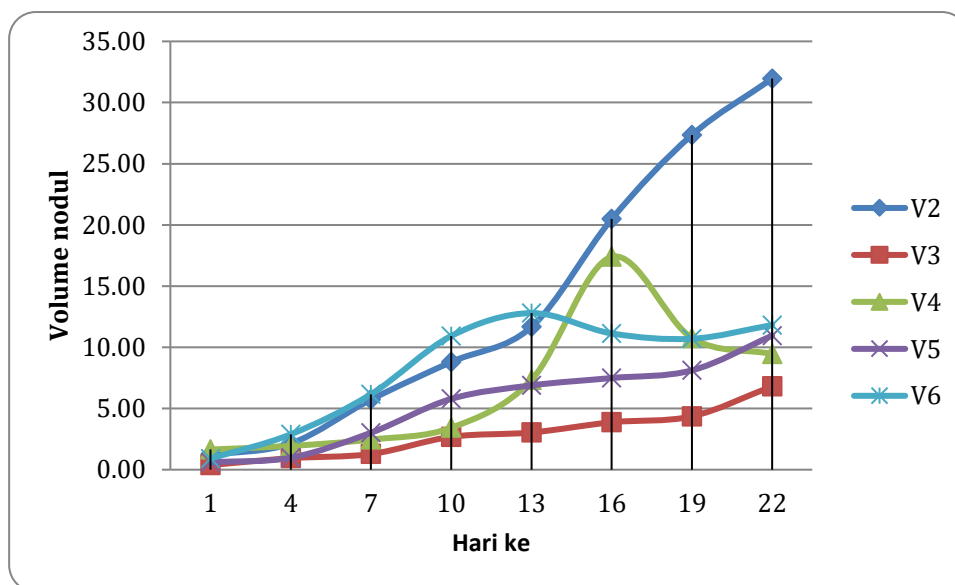
Respon jumlah nodul untuk setiap perlakuan dapat diamati pada Tabel 1. Tikus kelompok kontrol negatif memiliki jumlah nodul terendah. Namun hasil akhir dari kelompok kontrol negatif ini adalah, dari 3 ekor tikus yang dimasukkan, 1 ekor tikus mati pada hari ke 19 pengamatan. Selanjutnya kelompok kontrol positif menempati urutan ke 2 jumlah nodul yang terendah. Disusul oleh kelompok dosis 80mg, kelompok dosis 40mg, dan kelompok 160mg.

Profil perkembangan volume nodul tumor dari 5 kelompok perlakuan ditampilkan pada Gambar 2. Dari gambar tersebut terlihat bahwa pertumbuhan volume tumor pada semua kelompok perlakuan menunjukkan kenaikan. Kelompok kontrol negatif (V2) menunjukkan pertumbuhan volume tumor yang lebih tinggi dibandingkan dengan

Tabel I. Pengaruh perlakuan terhadap jumlah nodul kanker payudara

Kelompok	Jumlah Nodul
2 (kontrol negatif)	4
3 (kontrol positif)	3
4 (dosis 40mg)	9
5 (dosis 80mg)	7
6 (dosis 160mg)	10

*Data primer Nurhalimah, 2013



Gambar 2. Grafik Pertumbuhan volume tumor pada semua kelompok perlakuan. V2 : volume nodul tikus kelompok control negatif; V3 : volume nodul tikus kelompok kontrol positif; V4 : volume nodul tikus kelompok dosis 40mg

kelompok perlakuan lainnya. Namun, pada uji statistik menggunakan Kruskal-Wallis diperoleh nilai $p = 0,061$. Oleh karena $p > 0,05$, maka dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan di antara kelompok yang diuji.

Selanjutnya, untuk melihat perbedaan pertumbuhan volume tumor pada semua kelompok perlakuan, dilakukan pengamatan nilai volume awal dan volume akhir dari nodul tumor serta

nilai delta (selisih antara volume awal dengan volume akhir) dari setiap kelompok perlakuan (Gambar 2 dan 3).

Dari gambar 4 terlihat perbedaan nilai delta volume tumor diantara kelompok perlakuan. Kelompok kontrol negatif menunjukkan nilai delta volume paling tinggi. Jika nilai delta pada kelompok kontrol negatif digunakan sebagai pembandingan maka dapat diketahui nilai presentase hambatan pertumbuhan volume

tumor dari kelompok perlakuan lainnya, seperti disajikan pada tabel 2 berikut.

Dari keseluruhan hasil uji terlihat bahwa kelompok kontrol positif memiliki nilai hambatan volume tumor yang paling besar. Kemudian disusul oleh kelompok dosis 40mg, 80mg, dan kemudian 160mg.

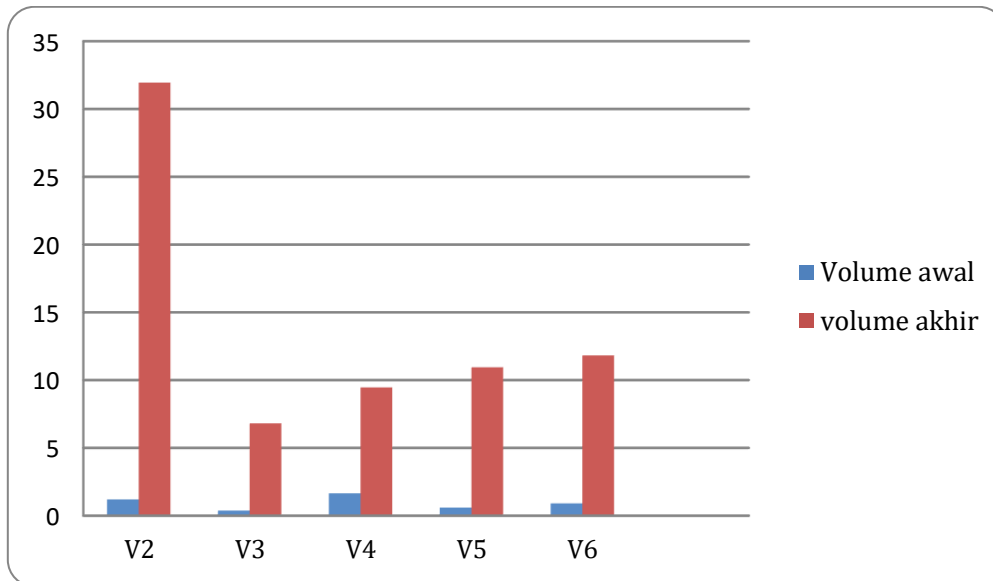
PEMBAHASAN

Berat badan adalah salah satu respon yang menggambarkan perkembangan tikus. Pada gambar 1 menunjukkan adanya perbedaan peningkatan berat badan antara kelompok uji (kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok dosis 40mg, kelompok dosis 80mg, kelompok dosis 160mg) terhadap kelompok normal. Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh adanya efek dari *cachetin*, yaitu suatu *tumor necrosis factor* (TNF) yang berfungsi untuk menguraikan lemak dan mereduksi enzim yang berperan dalam produksi dan penyimpanan lemak. *Chacetin* ini diketahui berperan dalam terjadinya kondisi *chacexia* kanker yaitu hilangnya berat badan akibat penyakit kanker. Kemungkinan penyebab lain adalah adanya efek stress yang timbul pada kelompok uji. Hal ini dikarenakan induksi DMBA dan pemberian ekstrak uji yang dilakukan secara per oral pada kelompok uji sehingga kemungkinan tingkat stress yang dialami oleh kelompok uji jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal yang tidak mengalami perlakuan apapun. Tingkat stress yang tinggi diketahui dapat menurunkan konsumsi pakan atau mempengaruhi keseimbangan metabolisme pada hewan coba, sehingga dapat berakibat lebih lanjut terhadap ketidakstabilan berat badan hewan coba.

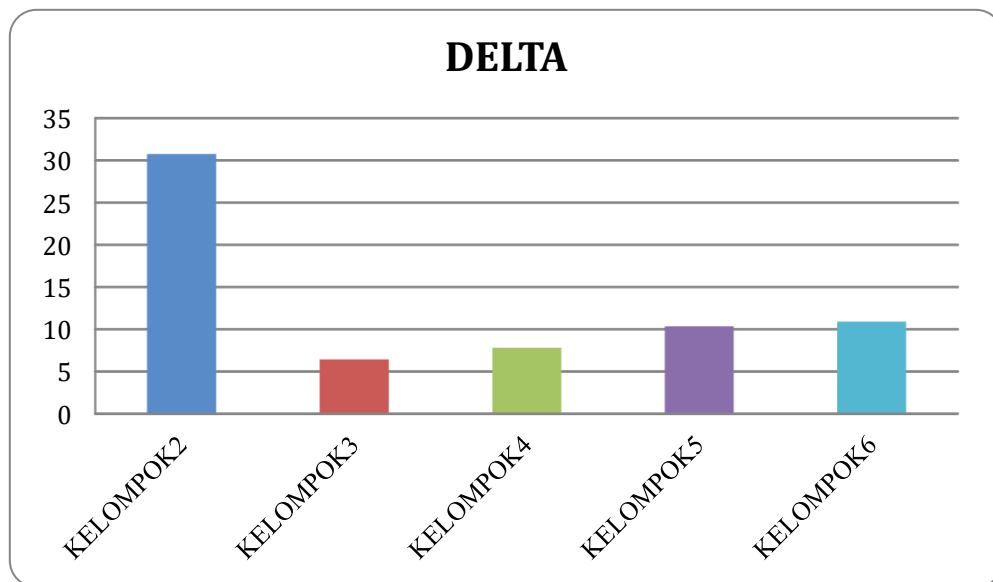
Hasil penelitian yang dilakukan oleh Meiyanto *et al.*, (2007) juga menunjukkan hasil yang sama. Dimana rata-rata berat badan kelompok tikus kontrol normal lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tikus yang diinduksi DMBA dan diberi ekstrak. Sementara itu jika dilihat dari berat badan masing-masing kelompok uji yang

dibuktikan dengan uji statistik Anova, menunjukkan tidak adanya perbedaan berarti pada kecenderungan peningkatan berat badan antara kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok yang diberi ekstrak. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian campuran ekstrak kembang bulan dan rimpang kunyit tidak berpengaruh terhadap berat badan hewan coba. Berdasarkan hasil penelitian, dari 25 ekor tikus yang diinduksi DMBA hanya 14 ekor diantaranya yang muncul nodul. Hal ini kemungkinan dikarenakan oleh adanya beberapa faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan induksi DMBA, diantaranya: (1) faktor individu hewan coba yaitu kondisi dari kelangsungan sistem metabolisme pada setiap hewan coba yang belum tentu seragam, diantaranya mencakup kadar hormon (siklus hormonal), sistem kekebalan dan kerentanan kelenjar mammae terhadap bahan karsinogen; (2) umur hewan coba. Pada umur 40-60 hari setelah lahir, tikus betina sangat rentan terhadap induksi karsinogen. Pada umur tersebut tikus memasuki masa pubertas awal dengan tingkat proliferasi *terminal end buds* (TEBs) yang tinggi dalam kelenjar mammae; (3) dosis dan frekuensi induksi. Induksi bahan karsinogen dosis berulang memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan dosis tunggal (Kubatka P *et al.*, 2002).

Jumlah nodul merupakan variabel yang dapat dibandingkan pada tiap kelompok perlakuan. Rendahnya laju pertumbuhan nodul tikus kelompok kontrol negatif dibandingkan dengan tikus kelompok dosis 40,80, dan 160mg dapat diduga akibat rendahnya stress yang diterima. Stress oleh Lyman dan Burstein (2007) dinyatakan sebagai faktor yang membuat pengobatan kanker tidak efektif. Hal ini dapat dimengerti bila pada kelompok tikus dosis 40, 80, dan 160 mg harus diberi ekstrak campuran kembang bulan dan rimpang kunyit sebanyak 2 kali sehari, sedangkan tikus kelompok kontrol



Gambar 3. Volume tumor total pada awal dan akhir pemberian sampel uji. V2 : Kelompok kontrol negatif; V3 : Kelompok control positif; V4 : Kelompok dosis 40mg; V5: Kelompok dosis 80mg; V6: Kelompok dosis 160mg



Gambar 4. Nilai delta volume tumor total setiap kelompok perlakuan. Kelompok 2: kelompok kontrol negatif; Kelompok 3: kelompok control positif; Kelompok 4: kelompok dosis 40mg; Kelompok 5: kelompok dosis 80mg; Kelompok 6: kelompok dosis 160mg

Tabel II. Persentase hambatan volume tumor

Kelompok	Delta Volume Tumor	Perbandingan terhadap control negatif (%)	Hambatan volume tumor (%)
Kelompok 2	30.75	100	0
Kelompok 3	6.43	20.9	79.1
Kelompok 4	7.81	25.4	74.6
Kelompok 5	10.35	33.7	66.3
Kelompok 6	10.91	35.5	64.5

*Data primer Nurhalimah, 2013

negatif tidak dicekok dengan aquades. Diduga bila stress (akibat prosedur penelitian) menyebabkan kanker lebih ganas dengan memicu metastasis, yang dapat dilihat dari peningkatan jumlah nodul. Dilihat dari, perkembangan volume nodul kanker payudara, campuran ekstrak kembang bulan dan rimpang kunyit dengan dosis 40 mg mempunyai nilai hambatan sebesar 74,6%. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak campuran kembang bulan dan rimpang kunyit memiliki efektivitas untuk menghambat pertumbuhan volume tumor, walaupun kemampuannya masih dibawah doksorubisin yang mempunyai nilai hambatan sebesar 79,1%. Hambatan pertumbuhan volume tumor dari campuran ekstrak kembang bulan dan rimpang kunyit diduga melalui mekanisme hambatan proliferasi sel yaitu menghambat proses sintesis DNA, RNA pada tahap mitosis. Baruah *et al.* (1979) melaporkan bahwa daun kembang bulan (*T. diversifolia*) mengandung metabolit sekunder golongan sesquiterpen lactone. Senyawa sesquiterpen lactone salah satunya yaitu tagitinin A dan tagitinin C yang telah terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi dan efek sitotoksik. Gu *et al.* (2002) meneliti tagitinin C menunjukkan aktivitas

antiproliferasi pada sel Col2 (sel kanker kolon manusia). Kemungkinan lain adalah adanya efek proapoptosis dari senyawa kurkumin yang terkandung dalam rimpang kunyit. Ibrahim *et al.* (2011) melaporkan bahwa kurkumin mampu menginduksi apoptosis melalui peningkatan ekspresi protein procaspase-3 dan menghambat protein Bcl-2 sel ENU1564 (*Metastatic rat mammary gland*).

KESIMPULAN

Kombinasi Ekstrak etanol 70% daun kembang bulan dan rimpang kunyit tidak berpengaruh terhadap berat badan, jumlah nodul, dan volume kanker payudara pada tikus model kanker payudara *Sprague Dawley* yang diinduksi dengan DMBA

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran UGM yang telah memberikan bantuan dana melalui Hibah Dana Masyarakat, Fakultas Kedokteran UGM Tahun 2012.

DAFTAR PUSTAKA

Baruah, N.C., Sharma, R.P., Madhusudana, K.P., Thygarajan, Gopalakrisna, Werner, H., Murary, Ramaswarny,

- 1979, Sesquiterpen Lactones of *Tithonia diversifolia* A. Gray. *Chemical Abstract*, 91 (20751): p.678, American Chemical Society, Ohio.
- Churchill, M. 2000. Inhibition of intestinal tumors by curcumin is associated with changes in the intestinal immune cell profile. *J Surg Res*, 89:169-75.
- Fürstenberger G, Krieg P, Müller-Decker K, Habenicht AJ, 2007. What are cyclooxygenases and lipoxygenases doing in the driver's seat of carcinogenesis? *Int J Cancer*, 119: 2247-54.
- Goffin, E., Ziemons, E., de Mol, P., de Madureira Mdo, C., Martins, A.P., da Cunha, A.P., Phillippe, G., Tits, M., Angenot, L., and Frederich, M., 2002. In vitro antiplasmodium activity of *Tithonia diversifolia* and Identification of its main active constituent :Taginin C., *Planta Med*. 68 (6): 543-5.
- Gu, J. Q., Gills, JJ., Park, EJ., Mata-Greenwood, E., Hawthorne, ME., Axelrod, F., Chavez, PI., Fong, HH., Mehta, RG., Pezzuto, JM. and Kinghorn, AD., 2002, Sesquiterpenoids from *Tithonia diversifolia* with potential care chemopreventive activity, *J Nat Prod*, 65(4): 532-536.
- Howland, R.D., Mycek, M.J., editors Harvey, R.A., Champe, P. C., 2006. *Pharmacology 3rd ed (Lippincot's illustrated reviews)*. Lippincott Williams & Wilkins, India.
- Ibrahim, A., El-Meligy, A., Lungu, G., Fetaih, H., Dessouki, A., Stoica, G., Barhoumi, R., 2011, Curcumin induces apoptosis in a murine mammary gland adenocarcinoma cell line through the mitochondrial pathway. *Eur J Pharmacol*. 668(1-2):127-32.
- Meiyanto, E., 1999, Kurkumin Sebagai Obat Kanker :Menelusuri Mekanisme Aksinya (Review), *M. F. I.*, 10 (4), 224-236.
- Nugroho, A.E., Hermawan,A., Putri,D.D.P., Meiyanto, E., Hakim,L. 2012, Synergistic effects of ethyl acetate fraction of *Ficus septic* Burm.f. and doxorubicin chemotherapy on T47D human breast cancer cell line..[Pubmed : 23073201].
- Nurhalimah W, 2013, Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A.Gray dan *Curcuma domestica* Val Terhadap Nodul Kanker Payudara dan Berat Badan Tikus Betina yang Diinduksi dengan DMBA, [Skripsi], Fakultas Kedokteran, UGM, Yogyakarta.
- Obafemi, C. A., Sulaimon, T. o., Akinpelu, D. A., Olugbade., 2006. Antimicrobial activity of extracts and a germacranolide-type sesquiterpene lactone from *Tithonia diversifolia* leaf extract. *African Journal of Biotechnology* 5(12):1254-8.
- Patil LR and Balaraman R, 2009. Effect of melatonin on Doxorubicin Induced testicular damage in rat. *Intl.J.PharmTech.Res.(IJPRIF)*. 1(3): 879-884.
- Verma SP, Goldin BR, Lin PS, 1998. The inhibition of the estrogenic effects of pesticides and environmental chemicals by curcumin and isoflavonoids. *Environ Health Perspect*,106: 807-12.
- Wahyuningsih MSH, Pratiwi WR, 2012, Aktivitas Antikanker ekstrak etanol terstandar *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray. dan *Curcuma domestica* Val. pada Tikus Model Kanker Payudara Serta Toksisitasnya, Laporan Penelitian, Damas tahun 2012, FK-UGM.
- Wahyuningsih MSH, Wijayanti MA, Budiyanto A, Hanafi M. 2015, Isolation and Identification of Potential Cytotoxic Compound from Kembang bulan [*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray] Leaves, *Int J Pharm Pharm Sci*. 7 (6): 298-301.