

*Jurnal  
Kedokteran*

**MULAWARMAN**

## **Jurnal Kedokteran Mulawarman (JKM)**

Jurnal Kedokteran Mulawarman di terbitkan oleh Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman tiga kali setahun. Visi JKM adalah menjadi jurnal kedokteran dan kesehatan yang bertaraf nasional. Misi Jurnal Kedokteran Mulawarman adalah untuk menerbitkan, menyebarluaskan dan mendiskusikan berbagai tulisan ilmiah yang berkaitan dengan Kedokteran (medis) dan Kesehatan masyarakat. Jurnal ini ditujukan sebagai media komunikasi bagi kalangan yang mempunyai perhatian terhadap ilmu kedokteran dan kesehatan seperti di rumah sakit pemerintah dan swasta, dinas kesehatan, pusat pelayanan kesehatan masyarakat, Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional (BKKBN), stakeholder kesehatan, pengelola industri obat, dan asuransi kesehatan, serta para peneliti, pengajar, dan ilmuwan yang berkaitan dengan kedokteran (medis) dan kesehatan masyarakat. Isi jurnal berupa editorial, hasil penelitian, review artikel, laporan kasus-kasus yang relevan dengan kedokteran (medis) atau kesehatan masyarakat.

### **Penanggung Jawab**

dr. Lukas D. Leatemala, M.Kes, M.Pd.Ked, M.Sc

### **Pemimpin Redaksi**

Dr. Krispinus Duma, SKM.,M.Kes

### **Editor**

Dra. Kemamasili Kosala, Apt., Sp.FRS

Dr.dr. Swandari Paramita, M.Kes

dr. Fritz Nahusuly, Sp.B

dr. Boyke Soebhali, Sp.IJ

drg. Verry Asfirizal, M.Kes.

### **Redaktur Bahasa :**

Dr. dr. Endang Sawitri, M.Kes.

dr. Eva Rachmi, M.Kes, M.Pd.Ked

### **Mitra Bestari untuk Edisi ini:**

Dr. dr. Endang Sawitri, M.Kes.

Dr. Krispinus Duma, SKM.,M.Kes

Dr.dr. Swandari Paramita, M.Kes

### **Sekretaris Redaksi**

Nurhani Kusuma Dewi

### **Penerbit**

Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda

Vol 2 no. 1 /4/15

### **Alamat Surat- menyurat menyangkut naskah, Langganan keagenan dan pemasangan iklan:**

Sekretariat Redaksi Jurnal Kedokteran Mulawarman

d/a Gedung Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda

Jl. Kerayan. Kampus Gunung Kelua Samarinda 75119

Telp: (0541)748581, 0812 589 3646 / Fax (0541) 748449

Email : jkm\_fkunmul@yahoo.co.id

**Daftar Isi**

---

**Editorial**

- 1-2 Tahun Baru, Pemerintah Baru, Program Baru dan Momen Baru.  
*Krispinus Duma*

**Artikel Penelitian**

- 3-14 Perbandingan Lesi Payudara pada Pemeriksaan *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) dengan Pemeriksaan Histopatologi di Rumah Sakit Umum Abdoel Moeloek  
*Muhartono, Indri Windarti, Muflikha Sofiana Putri, Susianti*
- 15-23 Aktivitas Antitumor Ekstrak *Phyllanthus Niruri L.* dan Respons Imun pada Kolon Tikus *Sprague-Dawley* yang Diinduksi 1, 2 *Dimethylhidrazine*  
*Endang Sawitri*
- 24-34 Evaluasi Manajemen Pengendalian Diabetes Melitus di RSUD AW Sjahranie Samarinda Tahun 2013  
*Hilda*
- 33-42 Survei pada Siswi Sekolah Dasar Negeri dan Swasta di Samarinda yang Mengalami *Early Menarche*  
*Indah Susilowati, Krispinus Duma, Mona Zubaidah*
- 43-50 Hubungan Derajat Diferensiasi Histopatologi dan Usia dengan Stadium Klinis Pasien Kanker Payudara  
*Foresta Dipo Nugraha, Swandari Paramita, Eko Nugroho R*
- 51-60 Hubungan Hiperurisemia dengan Urolithiasis pada Pasien Poliklinik Urologi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda  
*Cendhy Githea Ersedyabhakti, Siti Khotimah, Boyke Soebhali*

**Makalah**

- 61-74 Epidemiologi Malaria dan Resistensi Obat Antimalaria  
*Ika Fikriah*



# AKTIVITAS ANTITUMOR EKSTRAK *PHYLLANTHUS NIRURI* L. DAN RESPONS IMUN PADA KOLON TIKUS *SPRAGUE-DAWLEY* YANG DIINDUKSI 1, 2 *DIMETHYLHIDRAZINE*

Endang Sawitri

Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

Email: ensa68@yahoo.com

## Abstract

*Adjuvant treatment in colorectal cancer is only slightly improve survival in patients, especially at an advanced stage. Therapeutic use of herbs, especially to enhance the working of the immune system needs to be considered. Phyllanthusniruri Linn has been shown to have activity immunostimulation, yet antitumour's activity has not been disclosed. The study was conducted to study the P.niruriantitumour activity and immune response in colonic was induced 1.2 Dimethylhidrazine (DMH). Research by The Randomized Control Group Posttest-Only Design used 30 Sprague-Dawley rats 6-7 weeks, adapted a week and were given a standard feed and drink ad libitum, then divided into three groups by random allocation, each consisting of 10 animals, Group K: healthy controls were injected subcutaneously 1 ml aquabidest lx per week (10 weeks); Group X<sub>1</sub>: 1.2 DMH-induced 20 mg/kg BW subcutaneously first day in every week (10 weeks); Group X<sub>2</sub>: 1.2 DMH-induced 20 mg/kg BW (10 weeks) followed by given P.niruri extract 13.5 mg/kg BW 2x 2 ml/day orally (30 days). The 15<sup>th</sup> week all of rat were terminated, colorectal organ was excised and counted the number of tumours that grow. Histopathological tumour tissue processed to evaluate the activity of T lymphocytes. Data analysis included the Kolmogorov-Smirnov test was continued with Kruskal-Wallis different test and Mann-Whitney U. Results showed the average number of tumour groups X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> were 3.80 + 0.789 and 1.60 + 0.699 respectively. Mean difference between groups was highly significant (p<0.000). Averageof intratumour T lymphocyte activity X<sub>2</sub> 2.70 + 0.153 per visual field. The low score on the K 0.20 + 0.422.The mean difference on three groups and between the groups in pairs highly significant (p <0.000). Conclusion was P.niruri extract has antitumour activity and increase the antitumour immune response in colon cancer.*

**Keywords:** colon cancer, *Phyllanthusniruri* Linn, antitumour immune response

## Abstrak

Pengobatan adjuvan pada kanker kolorektal hanya sedikit meningkatkan *survival* penderita terutama pada stadium lanjut. Terapi menggunakan herba terutama untuk meningkatkan kerja sistem imun perlu dipertimbangkan. Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) sudah terbukti memiliki aktivitas imunostimulasi, namun aktivitasantitumornya belum banyak diungkap. Penelitian dilakukan untuk mempelajari aktivitas antitumor *P.niruri* dan respons imun pada kolon yang diinduksi 1,2 *Dimethylhidrazine* (DMH). Penelitian dengan *The RandomizedControl Group Posttest-Only Design* menggunakan 30 ekor tikus *Sprague-Dawley* 6-7 minggu, diadaptasikan seminggu dan diberi pakan standart serta minum secara *ad libitum*, kemudian dibagi menjadi tiga kelompok secara random alokasi, masing-masing terdiri dari 10 ekor. Kelompok K: kontrol sehat diinjeksi 1 ml aquabidestilata subkutan lx per minggu (10 minggu); Kelompok X<sub>1</sub>: diinduksi 1,2 DMH 20 mg/kgBB subkutan hari I setiap minggu (10 minggu); Kelompok X<sub>2</sub>: diinduksi 1,2 DMH 20 mg/kgBB (10 minggu) dilanjutkan dengan ekstrak *P.niruri* dosis 13,5 mg/kgBB 2x 2 ml/hari peroral (30 hari). Minggu ke-15 seluruh tikus diterminasi, organ kolorektalnya dieksisi dan jumlah tumor yang tumbuh dihitung. Jaringan tumor diproses secara histopatologik untuk mengevaluasi aktivitas limfosit T. Analisis data meliputi uji *Kolmogorov-Smirnov* dilanjutkan dengan uji beda *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney U*. Hasil penelitian menunjukkan rerata jumlah tumor kelompok X<sub>1</sub> 3,80 + 0,789 dan X<sub>2</sub> 1,60 + 0,699 dengan perbedaan antar kelompok sangat signifikan (p<0,000). Rerata aktivitas limfosit T intratumoral X<sub>2</sub> 2,70 + 0,153 per lapang pandang. Skor paling rendah pada K 0,20 + 0,422 dengan perbedaan ketiga kelompok dan antara kelompok berpasangan sangat signifikan (p<0,000). Simpulannya ekstrak *P.niruri* memiliki aktivitas antitumor dan meningkatkan respons imun antitumor pada kanker kolon.

**Kata kunci:** kanker kolon, *Phyllanthus niruri* Linn., respons imun antitumor

## PENDAHULUAN

Kanker kolorektal (KKR) merupakan kanker terbanyak ketiga di seluruh dunia, diperkirakan terjadi satu juta kasus baru setiap tahun dan 50% penderita meninggal karenanya.<sup>1</sup> Keganasan ini di Amerika Serikat pada tahun 2002 diperkirakan terdiagnosis 148.300 kasus baru dan 56.600 penderita meninggal karenanya.<sup>2</sup> Kanker kolorektal merupakan penyebab utama morbiditas kanker di negara-negara Eropa khususnya Inggris, diperkirakan selama tahun 2002 terjadi 35.000 kasus baru dan 16.000 penderitanya meninggal.<sup>3</sup>

Kanker kolorektal merupakan keganasan yang umum di negara berkembang seperti Asia dan Afrika, tetapi insidensinya lebih rendah dibanding dengan di negara-negara maju.<sup>4</sup> Insidensi KKR di Indonesia belum jelas karena angka secara nasional belum diketahui dengan pasti, tetapi beberapa laporan menunjukkan ada kecenderungan meningkat.<sup>5-7</sup>

Perkembangan pengobatan adjuvan akhir-akhir ini berlangsung cepat dan sangat maju, tetapi hanya sedikit saja meningkatkan *survival* penderita KKR terutama pada stadium lanjut.<sup>8-10</sup> Angka *survival* 5 tahun di USA hanya sekitar 57%, sementara di negara-negara Eropa < 60%.<sup>11</sup> Angka harapan hidup kasar 49 bulan 21,7% untuk derajat keganasan tinggi, untuk derajat sedang dan rendah dalam 60 bulan adalah 58,9% untuk kasus-kasus di Indonesia.<sup>12</sup>

Penelitian menggunakan hewan coba mengungkapkan bahwa respons imun, baik seluler maupun humoral terhadap antigen tumor dapat dibangkitkan *in vivo*. Berbagai mekanisme efektor terbukti dapat membunuh sel kanker secara *in vitro*. Sel-sel

imunokompeten yang sangat berperan dalam imunologi tumor adalah limfosit T sitotoksik (CTL), sel pembunuh alamiah (sel NK), makrofag dan limfosit B.<sup>13,14</sup>

Berdasarkan hal-hal tersebut perlu kiranya dipertimbangkan pengobatan untuk KKR secara modern yang dikombinasikan dengan terapi bersifat tradisional terutama untuk meningkatkan kerja sistem imun. Selain melokalisir sel-sel kanker dengan terapi lokoregional, juga secara bersamaan membangkitkan sistem imun sistemik dengan imunomodulator. Zat-zat imunomodulator banyak ditemukan dalam tanaman obat (herba). Tanaman obat dengan sifat alamiahnya akan meningkatkan daya tahan tubuh penderita terutama sel-sel yang berada di sekitar kanker. Senyawa-senyawa aktif yang dikandung tanaman obat memiliki berbagai efek farmakologis yang akan bekerja serentak dalam memerangi keganasan sel-sel kanker, sehingga lama-kelamaan jaringan kanker akan melemah kemudian mati tanpa menimbulkan efek samping yang merugikan penderita. Guna mengukur besarnya manfaat dan risiko penggunaan herba, diperlukan pemahaman yang mendalam tentang cara kerja herba melawan kanker.

Ramuan herba yang banyak digunakan masyarakat salah satunya adalah meniran (*Phyllanthus niruri* L). Beberapa uji praklinis telah membuktikan herba tersebut memiliki aktivitas imunostimulasi dan antitumor. Pemberian secara oral ekstrak *P. niruri* pada mencit dapat meningkatkan fungsi fagositosis makrofag, sitotoksitas sel NK, aktivitas proliferasi limfosit T, sekresi IL-4 dan menurunkan sekresi IL-2.<sup>15</sup>

Ekstrak *P. niruri* yang diberikan pada kultur sel karsinoma mamma bersama sel mononuklear mencit C3H terbukti dapat menurunkan viabilitas sel kanker tersebut.<sup>16</sup>

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik murni dengan rancangan *The Randomized Control Group Posttest-Only Design*. Populasi terjangkau adalah tikus galur *Sprague-Dawley* jantan yang dikembangbiakkan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gajah Mada (LPPT UGM Bidang LP3HP). Sampel dipilih berdasarkan kriteria jantan, umur 6-7 minggu, berat + 200 gram, terlihat sehat tanpa cacat anatomis. Penelitian ini menggunakan 10 ekor tikus perkelompok sehingga jumlah yang dibutuhkan sebanyak 30 ekor.

Bahan berupa ekstrak *P. niruri* yang berasal dari seluruh bagian tanaman *P. niruri* yang diekstraksi dengan pelarut aquadestilata menggunakan metoda *simple aqueous extraction* disiapkan dalam dosis pemberian 13,5 mg/kg BB., tikus *Sprague-Dawley*, karsinogen 1,2 DMH (*dimethylhydrazine*) sebagai induktor, pakan standart AIN 93 M, aquadestilata dan aquabidestilata serta Kethamine. Bahan pembuatan sediaan jaringan dan pewarnaan: Larutan NaCl 0,9%, formalin buffer 10%, aseton, xylol, benzol, parafin cair, alkohol (absolut 70%, 80%, 96%), hematoksilin-eosin, kanada balsam dan entelan.

Alat untuk pemeliharaan dan perlakuan : timbangan, kandang hewan coba, tempat makan dan minum, sonde lambung, spuit *disposable*, wadah karsinogen dan ekstrak, organ container. Alat pembuatan ekstrak,

sediaan jaringan dan pewarnaan : pensil PAP, tempat pewarnaan dan pencucian, timer, pipet serologik, pipet Ependorf, tabung plastik, kertas saring, erlenmeyer, vortex, waterbath, freezer dan epismikrometer sekuler, oven, mikrotom, kaca obyek dan penutupnya, *digital tissue processor*, *tissue blocking*, inkubator 56°C dan *auto stainer*. Alat untuk pengukuran, pengamatan dan dokumentasi sediaan : mistar, 1 unit *Multi HeadMicroscope* dan kamera digital, 1 unit *Personal Computer Intel Pentium Processor*.

Variabel yang diukur adalah (1) Jumlah tumor: jumlah semua benjolan/nodul yang tumbuh pada kolon dan rektum setiap tikus coba dalam kelompok yang diinduksi dan dihitung reratanya perkelompok dan (2) Aktivitas limfosit T : jumlah semua limfosit T dalam jaringan tumor kolorektal dari masing-masing blok parafin yang dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x pada 5 lapang pandang yang dilakukan 2x dengan waktu yang berbeda. Aktivitas limfosit T diskor sebagai berikut : skor 0 = 0-5 buah limfosit perlapang pandang; 1 = ¼ lapang pandang; 2 = ½ lapang pandang dan 3 = > ½ lapang pandang.

Prosedur penelitian dilakukan seperti berikut: 30 ekor tikus galur *Sprague-Dawley* berumur 6-7 minggu diadaptasikan selama seminggu di laboratorium dengan cara dikandangkan secara steril dengan pencahayaan yang memadai dan diberi pakan standart serta minum secara *ad libitum*. Setelah melewati masa adaptasi, tikus coba dibagi menjadi tiga kelompok secara random alokasi dimana setiap kelompok terdiri dari 10 ekor. Kelompok K: kelompok kontrol yang tidak diinduksi prokarsinogen maupun diberi ekstrak *P. niruri*.

Subjek diinjeksi dengan 1 ml aquabidestilata subkutan 1 kali per minggu selama 10 minggu, kelompok  $X_1$ : semua tikus coba diinduksi dengan prokarsinogen 1,2 DMH 20 mg/kgBB subkutan pada hari I setiap minggu selama 10 minggu dan kelompok  $X_2$ : semua subjek diinduksi 1,2 DMH 20 mg/kg BB subkutan selama 10 minggu, dilanjutkan dengan ekstrak *P. niruri* 13,5 mg/kg BB 2 kali 2 ml per hari menggunakan sonde modifikasi selama 30 hari. Sebelum diinjeksikan, induktor kristal 1,2 DMH ditimbang sesuai kebutuhan induksi yaitu 4 mg/tikus dan dilarutkan dalam 1 ml aquabidestilata. Sebelum diminumkan, serbuk ekstrak *P. niruri* disiapkan dalam bentuk larutan, ditimbang sesuai kebutuhan yaitu 2,7 mg/tikus per kali. Setiap tikus mendapat 5,4 mg/4 ml per oral per hari. Pada minggu ke-15 seluruh tikus coba diterminasi dengan cara dekapitasi servikal kemudian organ kolorektalnya diisolasi. Seluruh kolon dan rektum dieksisi dan dicuci dengan larutan 0,9% NaCl, kemudian dikeringkan (*blotted dry*). Selanjutnya dibuka dengan cara memotong secara longitudinal dan difiksasi dengan larutan *formaldehyde buffer* 10% selama satu malam. Keesokan harinya seluruh permukaan organ diperiksa untuk melihat dan

mengidentifikasi lesi makroskopik (jumlah tumor). Selanjutnya diproses menjadi preparat histopatologik dandilakukan pengecatan Hematoksilin Eosin (H&E) untuk pemeriksaan aktivitas limfosit T.

Variabel jumlah tumor dan aktivitas limfosit T diuji dengan *Kolmogorov-Smirnov* yang dilanjutkan dengan uji beda *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney U*. Nilai signifikansi jika  $p < 0,05$ .<sup>17</sup> Penelitian dilaksanakan di LPPT Bidang LP3HP UGM Yogyakarta, untuk proses adaptasi dan pemeliharaan serta perlakuan tikus dan Laboratorium Patologi Anatomi FK UGM / RSUP dr. Sardjito Yogyakarta untuk proses pengukuran, pembuatan sediaan blok parafin sampai pembacaan hasil.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

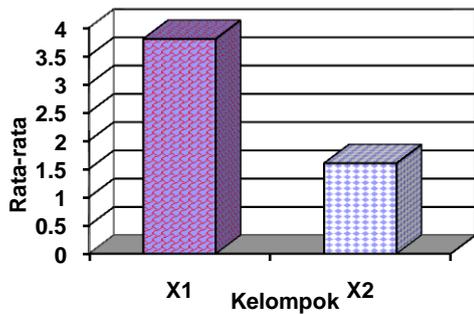
### Jumlah Tumor

Setelah kolon dieksisi dan dibuka secara longitudinal, maka tumor yang tumbuh akibat adanya induksi karsinogen 1,2 DMH terlihat dengan jelas. Tidak terlihat pertumbuhan tumor/nodul pada rektum. Hasil perhitungan jumlah tumor dan reratanya pada masing-masing kelompok induksi disajikan pada Tabel 1 dan Gambar 1.

**Tabel 1.** Jumlah dan Rerata Tumor

Kelompok Percobaan	N	Jumlah Tumor	Min	Maks	Rerata	SD
$X_1$	10	36	3	5	3,80	0,789
$X_2$	10	16	1	3	1,60	0,699

Ket:  $X_1$ : 1,2 DMH;  $X_2$ : 1,2 DMH + *P. Niruri*



**Gambar 1. Rerata Jumlah Tumor**

Pada eksplorasi data, uji normalitas data menggunakan *Kolmogorov-Smirnov test* didapatkan distribusi data masing-masing kelompok adalah normal, sehingga uji statistik untuk melihat perbedaan rerata antar kelompok menggunakan *Mann Whitney U-Wilcoxon Rank*

*Sum W Test*. Hasil analisis menunjukkan bahwa rerata jumlah tumor pada kelompok tikus yang diberi ekstrak *P. niruri*(X<sub>2</sub>) lebih sedikit dan berbeda sangat signifikan dibanding kelompok tikus yang tidak diterapi ( $p < 0,000$ ). Nilai rerata jumlah kelompok X<sub>1</sub> adalah 3,80+0,789 jauh lebih banyak dibanding kelompok X<sub>2</sub> yang memiliki rerata jumlah tumor 1,60+0,699.

#### Aktivitas Limfosit T

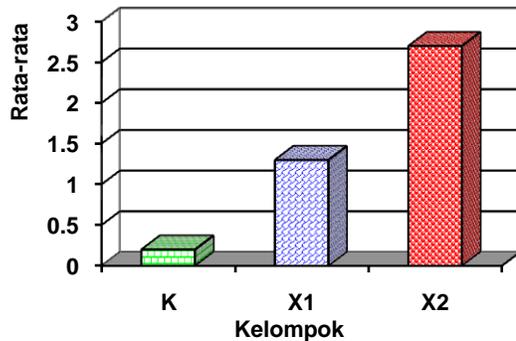
Penilaian skor aktivitas limfosit T dilakukan pada 20 sediaan histopatologi kanker kolon dan 10 kolon normal di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 100x dan 400x. Jumlah dan rerata skor tersebut terlihat pada Tabel 2.

**Tabel 2. Jumlah dan Rerata Skoring Aktivitas Limfosit T**

Kelompok Percobaan	N	Jumlah Skor Limfosit T	Min	Maks	Rerata Limfosit	SD
K	10	2	0	1	0,20	0,422
X <sub>1</sub>	10	13	1	2	1,30	0,483
X <sub>2</sub>	10	27	2	3	2,70	0,153

Ket: K= kontrol sehat; X<sub>1</sub>= 1,2 DMH; X<sub>2</sub>= 1,2 DMH + *P. niruri*

Normalitas data aktivitas limfosit intratumoral kolon diuji dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan distribusi yang normal ( $p < 0,000$ ). Perbedaan rerata skor pada ketiga kelompok diuji dengan *Kruskal-Wallis one way ANOVA*, sedangkan pengujian beda rerata antar kelompok perlakuan dilakukan dengan *Mann-Whitney U test*. Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata skoring aktivitas limfosit T intratumoral tikus *Sprague-Dawley* yang diinjeksi 1,2 DMH secara subkutan kemudian diterapi dengan ekstrak *P. niruridosi* 13,5 mg/kgBB secara oral 2x sehari ( $X_2$ ) adalah paling tinggi (2,70+0,153) per lapang pandang dibanding kelompok lainnya. Perbedaan rerata skoring tersebut lebih jelasnya terlihat dalam Gambar 2.



**Gambar 2.** Rerata Skor Aktivitas Limfosit T

Perbedaan rerata skor aktivitas limfosit T pada ketiga kelompok diuji dengan *Kruskal-Wallis*, hasilnya menunjukkan bahwa perbedaan tersebut sangat signifikan ( $p < 0,000$ ). Secara berpasangan sesuai uji *Mann-Whitney U*, rerata skor aktivitas limfosit T kelompok  $X_2$  paling tinggi secara bermakna dibanding kelompok K dan  $X_1$  ( $p < 0,000$ ). Demikian juga antara kelompok  $X_1$  dan  $X_2$  terdapat perbedaan yang sangat signifikan ( $p < 0,000$ ).

Perkembangan sel normal menjadi kanker merupakan proses multistep yang kompleks. Studi epidemiologik, genetikal dan eksperimental pada hewan coba telah membuktikan bahwa kanker kolorektal disebabkan oleh interaksi yang kompleks antara kerentanan genetik dan perubahan faktor lingkungan serta gaya hidup.<sup>4</sup> Manifestasi kanker kolorektal melalui tahap perkembangan inisiasi, promosi dan progresi serta metastasis. Tahap inisiasi dimulai dengan perubahan genetik. Tahap promosi dimulai saat sel terpapar dengan promotor tumor sehingga mengalami perubahan fenotipik yang dapat dilihat secara makroskopik. Progresi merupakan tahap yang paling kompleks sehingga tumor menjadi progresif.<sup>18,19</sup>

Karsinogenesis kolorektal banyak dipelajari secara *in vivo* pada hewan coba melalui induksi dengan 1,2 *Dimethylhidrazine* (1,2 DMH). Karsinogen ini terbukti dapat menginduksi terbentuknya foki kriptaberans (ACF) sampai adenokarsinoma. Model kanker kolon pada tikus yang diinduksi 1,2 DMH secara morfologik dan patologi mempunyai kemiripan dengan tumor kolon pada manusia. Kanker pada kolon mencit atau tikus yang diinduksi 1,2 DMH memperlihatkan stadium histopatologik yang jelas tergantung dosis, lama dan rute pemberian.<sup>20</sup>

Aktivitas antitumor ekstrak *P. niruri* melalui hambatan karsinogenesis kolorektal sangat jelas terlihat. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata jumlah tumor pada kolon berkurang dua kali lebih sedikit pada kelompok tikus *Sprague-Dawley* yang diberi ekstrak *P. niruri* dibanding kelompok yang tidak diterapi. Hasil uji beda *Mann-*

*Whitney U* juga menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap rerata jumlah tumor ( $p < 0,05$ ) antara kelompok yang diberi ekstrak dengan yang tidak diberi. Dapat diasumsikan bahwa herba *P. niruri* mampu menghambat invasi karsinogen 1,2 DMH untuk mempromosi terjadinya kanker pada kolon sehingga terjadi regresi lesi tumor dan pada akhirnya jumlah tumor berkurang secara bermakna.

*Phyllanthus niruri* Linn diduga memiliki aktivitas antikanker karena mengandung komponen bioaktif berupa alkaloid dan lignan. Kedua senyawa tersebut terbukti memiliki sifat antineoplastik. Herba *P. niruri* berpotensi sebagai antikanker pada karsinoma hepatoseluler tikus *Wistar* yang ditandai dengan meningkatnya *life-span* subjek penelitian tersebut.<sup>21</sup> Penelitian lain juga mendapatkan hasil bahwa *Phyllanthus amarus* L yang spesiesnya sama dengan *P. niruri* memiliki aktivitas antitumor dan antikarsinogenik pada sarcoma mencit *Swiss Albino* karena dapat meningkatkan *survival* dan menurunkan volume tumor.<sup>22</sup> Berdasarkan hasil penelitian ini yang diperkuat oleh hasil penelitian terdahulu, maka dapat dibuktikan bahwa *P. niruri* dapat menghambat karsinogenesis kolon pada tahap promosi dan mempunyai prospek untuk dikembangkan sebagai herba antikanker mendampingi obat kemoterapi yang sudah ada. Oleh karenanya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh *P. niruri* pada sel-sel kanker yang lain melalui uji praklinis yang dilanjutkan dengan uji klinis pada manusia.

Rerata skor aktivitas limfosit T intratumoral pada kolon kelompok tikus yang diterapi dengan ekstrak *P. niruri* mendekati 3 (2,70) atau mencapai lebih dari setengah lapang pandang mikroskop. Sedangkan kelompok kontrol yang terdiri dari tikus *Sprague-Dawley* sehat rerata skornya mendekati 0 (0,20) yang berarti rerata aktivitas limfositnya hanya 0 – 5 buah, sementara kelompok tikus yang menderita kanker kolon tetapi tidak diterapi ekstrak rerata skornya hanya lebih sedikit dari 1 (1,30) atau rerata limfositnya hanya  $\frac{1}{4}$  lapang pandang mikroskop. Uji beda masing-masing kelompok maupun uji beda berpasangan antara kelompok perlakuan semuanya menunjukkan adanya perbedaan yang sangat bermakna ( $p < 0,05$ ) antara yang diterapi dengan yang tidak diterapi ekstrak *P. niruri*.

Beberapa uji praklinis telah membuktikan bahwa herba *P. niruri* memiliki aktivitas imunostimulasi dan antitumor. Imunostimulan dalam kaitannya dengan respons imun antitumor adalah fungsi protektif dengan mengenal dan menghancurkan sel-sel ganas pada epitel mukosa kolon sebelum berkembang menjadi kanker atau membunuhnya bila sudah menjadi kanker. Sel-sel efektor seperti limfosit B, limfosit T, sel NK dan makrofag harus mampu mengenal antigen tumor dan memediasi kematian sel-sel ganas tersebut.<sup>23,24</sup> Meningkatnya aktivitas limfosit T intratumoral pada kelompok yang mendapat ekstrak membuktikan bahwa herba *P. niruri* mampu meningkatkan proliferasi limfosit T sehingga kemampuannya sebagai imunostimulator lebih memacu sel-sel imunokompeten antitumor. Hasil ini sejalan dengan yang diperoleh peneliti terdahulu dimana ekstrak *P. niruri* yang diberikan secara oral pada mencit dapat mempengaruhi fungsi dan aktivitas sel-sel imunokompeten seperti proliferasi limfosit T dan sitotoksitas sel NK.<sup>15</sup>

Aktivitas limfosit T dapat bertindak sebagai efektor, tetapi dapat pula bertindak sebagai regulator respons imun karena kemampuannya dalam mempengaruhi aktivitas sel-sel imunokompeten lainnya.<sup>13,25</sup> Komponen sel efektor yang berada di sekitar sel kanker yang berperan dan memiliki kemampuan mengeliminasi sel ganas adalah

limfosit T sitotoksik (CTL), *natural killer cell* (sel NK) dan makrofag. Sel CTL sangat peka sehingga mampu mengenali antigen tumor dan membunuh sel berpotensi ganas yang mempresentasikan molekul MHC kelas I.<sup>26,27</sup> Destruksi sel tumor oleh CTL terjadi melalui sitotoksitas molekul/granula yang diekskresikan berupa perforin, serin esterase, IFN- $\gamma$ , granzym dan atau TNF- $\alpha$ .<sup>23,28</sup>

Limfosit T yang menginfiltrasi jaringan tumor juga mengandung CTL yang memiliki kemampuan melisis sel tumor. Hasil penelitian pada penderita kanker kolorektal menunjukkan aktivitas limfosit T meningkat 70% baik proliferasi maupun aktivitas lisis. Adanya aktivitas limfosit T intraepitel mukosa kolon secara besar-besaran pada kanker kolorektal menunjukkan *survival* yang lebih baik tanpa bergantung pada stadium penyakit. Limfosit tersebut didominasi subset sel T-helper dan CTL yang merefleksikan agresifitas tumor dan merupakan faktor penting dalam progresi tumor.<sup>14,29</sup> Hasil penelitian ini telah membuktikan bahwa ekstrak *P. niruri* mampu memacu respons imun antitumor yang ditandai dengan meningkatnya aktivitas limfosit T intratumoral kolon. Hal ini mungkin disebabkan adanya flavonoid yang terkandung dalam *P. niruri*. Flavonoid dalam herba tersebut berkhasiat sebagai antioksidan dan antineoplastik. Zat ini akan menempel pada sel-sel imun dan memberikan sinyal intraseluler atau rangsangan untuk mengaktifkan kerja limfosit.<sup>30</sup> Oleh karenanya diharapkan kelompok tikus yang mendapat herba *P. niruri* memiliki respons terapi yang lebih baik sehingga *survival*nya akan meningkat.

## SIMPULAN

Ekstrak *P. niruri* memiliki aktivitas antitumor pada kanker kolon tikus *Sprague-Dawley* yang ditandai dengan berkurangnya jumlah tumor. Ekstrak tersebut juga dapat meningkatkan respons imun antitumor yang ditandai dengan meningkatnya aktivitas limfosit T intratumoral kolon yang diinduksi 1,2 DMH.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Duffy M.J., van Dalen A., Haglund C., Hansson L., Feder E.H., Klapdor R. *et al.*, 2007. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *European Journal of Cancer* 43: 1348-60.
2. Yu H.A., Lin K.M., Ota D.M. and Lynch H.T. 2003. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: preventive management. *Cancer Treatment Reviews* 29: 461-70.
3. Hall N. 2007. Colorectal cancer: features and investigation. *Medicine* 35 (6): 302-5.
4. Weitz J, Koch M., Debus J., Hohler T., Galle P.R. and Buchler M.W. 2005. Colorectal Cancer. *Lancet* 365: 153-65.
5. Miranti I.P. 1997. Insidens berbagai jenis kanker penduduk Kodya Semarang tahun 1990-1993. *M Med Indonesiana* 32 (2): 67-73.
6. Sarjadi dan Hartini P.T. 2001. Mapping kanker di Semarang dan sekitarnya. *M Med Indonesiana* 36 (2): 87-92.
7. Kastomo D.R dan Soemardi A. Tindakan bedah pada keganasan kolorektal stadium lanjut. *Maj. Kedokt. Indon* 2005; 55 (7): 498-502.

8. Inoue Y., Miki C. and Kusunoki M. 2006. Current direction in chemotherapy for colorectal cancer. *J Gastroenterol*41: 821-31.
9. Cunningham C and Lindsey I. 2007. Colorectal cancer: management. *Medicine* 35 (6): 306-10.
10. Kruzlock R. P. and Short W. 2007. Colorectal cancer therapeutics and the challenges of applied pharmacogenomics. *CurrProbl Cancer* 31: 315-66.
11. Zampino M. G., Lambianca R., Beretta G., Gatta G., Lorrizo K., Braud F. and Wils J. 2004. Rectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 51: 121-143.
12. Riwanto I. 2003. Skrining dan surveilans karsinoma kolorektal perpaduan antararisiko kejadian penyakit terhadap biaya yang diperlukan. *M Med Indonesiana* 38 (4): 167-77.
13. Abbas A. K and Litchman A. H. 2003. Immunity to Tumors. In: *Cellular and Molecular Immunology*. 5<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Saunders: 391-400.
14. Dalerba P, C., Maccali, Casati C., Castely C. and Parmiani G.. 2003. Immunology and immunotherapy of colorectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 46: 33-57.
15. Ma'at S. 2010. Imunomodulator manfaat dan bahayanya. Dalam: Kusmita L. dan Djatmika. *Imunomodulator dan Perkembangannya*. Prosiding Seminar Nasional Farmasi tahun 2010 cetakan ketiga. Semarang. Penerbit STIFAR Yayasan Farmasi. Hal. 14-43.
16. Chodidjah. 2004. Pengaruh pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* L pada sel mononuklear terhadap viabilitas sel adenokarsinoma mamma mencit C3H penelitian in vitro. *M Med Indonesiana*32 (5): 25-30.
17. Santosa P. B dan Ashari. 2005. *Analisis Statistik dengan Microsoft Excel dan SPSS*. Yogyakarta: Penerbit Andi.
18. Carothers A. M., Monica M., Bertagnoli and Weinstein I. B. 2001. Etiology of Cancer. In: Bland K. I., Daly J. M. and Karakouis C. P. (eds). *Surgical Oncology. Contemporary Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill. Page: 15-77.
19. Hayat M. A. 2006. Colorectal Carcinoma: An Introduction. In: *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas: Molecular Pathology, Colorectal Carcinoma and Prostate Carcinoma*, volume 2, USA: Elsevier. Page: 129-38.
20. Matsumoto H., Yamane T., Inagake M., Nakatani H., Iwata Y., Takahashi T., Nishimura H., Nishino H., Nakagawa K. and Miyazawa T. 1996. Inhibition of mucosal lipid hyperoxidation by green tea extract in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colonic carcinogenesis. *Cancer Letters* 104: 205-9.
21. Rajeshkumar N. V and Kuttan R. 2000. *Phyllanthus amarus* extract administration increases the life span of rats with hepatocellular carcinoma. *J. Ethnopharmacology*73: 215-9.
22. Rajeshkumar N. V., Joy K. L., Kuttan G., Ramsewak R. S, Nair M.G. and Kuttan R.. 2002. Antitumour and anticarcinogenic activity of *Phyllanthus amarus* extract. *J. Ethnopharmacology*81: 17-22.
23. Adam J. K., Odhav B. and Bhoola K. D. 2003. Immune responses in cancer. *Pharmacology and Therapeutics* 99: 113-32.

24. Jakobisiak M., Lasek W. and Golab J. 2003. Natural mechanisms protecting against cancer. *Immunology Letters* 90: 103-22.
25. Baratawidjaya K. G. 2006. *Imunologi Kanker*. Dalam: *Imunologi Dasar*. Edisi ke-7, Jakarta: Balai Penerbit FKUI: 358-67.
26. Bremers A. J. A and Parmiani G.. 2000. Immunology and immunotherapy of human cancer: present concepts and clinical developments. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 34: 1-25.
27. Trapani J. A. 2002. Tumor-mediated apoptosis of cancer-specific T lymphocytes reversing the "kiss of death"?. *Cancer Cell*: 169-71.
28. Imai K., Matsuyama S., Miyake S., Suga K. and Nakachi K.. 2000. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of general population. *The Lancet* 356: 1795-99.
29. Ali A. A., McMillan D. C., Matalak I., McNicola M. and McArdle C. S. 2004. Tumour T-lymphocyte subset infiltration and tumour recurrence following curative resection for colorectal cancer. *EJSO* 30: 292-5.
30. Lakhanpal P. and Rai D. K. 2007. Quercetin: a versatile flavonoid. *Internet Journal of Medical Update* 2 (2).

## **Jurnal Kedokteran Mulawarman (JKM)**

Jurnal Kedokteran Mulawarman di terbitkan oleh Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman tiga kali setahun. Visi JKM adalah menjadi jurnal kedokteran dan kesehatan yang bertaraf nasional. Misi Jurnal Kedokteran Mulawarman adalah untuk menerbitkan, menyebarluaskan dan mendiskusikan berbagai tulisan ilmiah yang berkaitan dengan Kedokteran (medis) dan Kesehatan masyarakat. Jurnal ini ditujukan sebagai media komunikasi bagi kalangan yang mempunyai perhatian terhadap ilmu kedokteran dan kesehatan seperti di rumah sakit pemerintah dan swasta, dinas kesehatan, pusat pelayanan kesehatan masyarakat, Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional (BKKBN), stakeholder kesehatan, pengelola industri obat, dan asuransi kesehatan, serta para peneliti, pengajar, dan ilmuwan yang berkaitan dengan kedokteran (medis) dan kesehatan masyarakat. Isi jurnal berupa editorial, hasil penelitian, review artikel, laporan kasus-kasus yang relevan dengan kedokteran (medis) atau kesehatan masyarakat.

### **Penanggung Jawab**

dr. Lukas D. Leatemia, M.Kes, M.Pd.Ked, M.Sc

### **Pemimpin Redaksi**

Dr. Krispinus Duma, SKM.,M.Kes

### **Editor**

Dra. Khemasili Kosala, Apt., Sp.FRS.

Dr. dr. Swandari Paramita, M.Kes

dr. Fritz Nahusuly, Sp.B

dr. Boyke Soebhali, Sp.U.

drg. Verry Asfirizal, M.Kes.

### **Redaktur Bahasa :**

Dr. dr. Endang Sawitri, M.Kes.

dr. Eva Rachmi, M.Kes, M.Pd.Ked

### **Mitra Bestari untuk Edisi ini:**

Dr. dr. Endang Sawitri, M.Kes

Dr. Krispinus Duma, SKM.,M.Kes

Dr. dr. Swandari Paramita, M.Kes

### **Sekretaris Redaksi**

Nurhani Kusuma Dewi

### **Penerbit**

Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda

Vol 1 no. 1 /4/15

### **Alamat Surat- menyurat menyangkut naskah, Langganan keagenan dan pemasangan iklan:**

Sekretariat Redaksi Jurnal Kedokteran Mulawarman

d/a Gedung Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda

Jl. Kerayan. Kampus Gunung Kelua Samarinda 75119

Telp: (0541)748581, 0812 589 3646 / Fax (0541) 748449

Email : [jkm\\_fkunmul@yahoo.co.id](mailto:jkm_fkunmul@yahoo.co.id)

## PETUNJUK BAGI PENULIS JKM

Misi Jurnal Kedokteran Mulawarman (JKM) adalah untuk menerbitkan, menyebarluaskan, dan mendiskusikan berbagai tulisan ilmiah mengenai kedokteran dan kesehatan, baik oleh peneliti, praktisi dan pemerhati kedokteran dan kesehatan. Hal-hal bertujuan untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.

Jurnal Kedokteran Mulawarman dalam menerima artikel akan menyaring untuk keaslian dan relevansi penelitian di bidang kedokteran dan kesehatan. Setelah penyaringan awal, naskah akan dikirim kepada peer *reviewer* untuk meninjau ulang isi naskah. Editor akan memutuskan penerimaan naskah dengan mempertimbangkan rekomendasi dari peer *reviewer* yang telah menyaring naskah. Editor dapat mengubah naskah apabila, dipandang perlu, misalnya dengan memperpendek isi naskah atau menghilangkan bagan dan tabel dengan persetujuan penulis. Deskripsi lebih lanjut mengenai jenis- jenis naskah yang dimuat oleh JKM diuraikan di bawah.

### 1. Artikel Penelitian

- a. Naskah memuat hasil penelitian yang berkaitan dengan Kedokteran dan kesehatan.
- b. Naskah terdiri dari 3000-5000 kata. diluar abstrak, tabel, apendiks dan referensi,
- c. Naskah disertai abstrak bahasa Inggris dan bahasa Indonesia, baik tulisan yang berbahasa Inggris maupun tulisan yang berbahasa Indonesia mempunyai stuktur (*backgrounds*), *Methods*, *results*, *discustion*, *conclusion*), dan disertai kata kunci (*Keyword*). Abstrak tidak melebihi 250 kata.
- d. Struktur naskah terdiri atas pendahuluan, metode, hasil, pembahasan dan kesimpulan
- e. Minimal 10 referensi.

### 2. Makalah Kedokteran-Kesehatan

- a. Makalah Kedokteran-Kesehatan berupa *review buku*, *teori*, atau *hipotesis*.
- b. Naskah terdiri dari 3000-5000 kata diluar abstrak, tabel, apendiks dan referensi
- c. Struktur Makalah Kedokteran - Kesehatan pada dasarnya sama dengan tatacara penulisan artikel.
- d. Minimal 10 referensi.

### 3. Laporan Kasus

- a. Kasus-kasus yang berhubungan dengan kedokteran dan kesehatan yang dapat dikritisi oleh setiap orang sesuai dengan bidangnya untuk mendapatkan solusi terbaik.
- b. Menggunakan 400-850 kata.
- c. Maksimal 6 Referensi.

### 4. ACUAN UMUM

- a. Menyertakan surat pernyataan bahwa naskah yang dikirim belum pernah dan tidak sedang dalam proses untuk publikasi, serta tidak akan dipublikasikan di tempat lain secara utuh ataupun sebagian dalam bentuk cetakan.
- b. Karangan berupa ketikan komputer, menggunakan perangkat lunak yang umum (MS-Word) dan di serahkan dalam bentuk elektronik (melalui *email* atau CD) maupun *print out* (rangkap 2). Karangan di ketik dengan font Calibri, spasi 1,5 cm (satu kolom) pada ukuran kertas A4 dan tidak bolak- balik.
- c. Dengan urutan sub judul, 1. Pendahuluan, 2. Metode Penelitian, 3. Hasil dan Pembahasan, 4. Simpulan dan Saran, 5. Daftar Pustaka.
- d. Cantumkan nama pengarang tanpa gelar, institusi, alamat tempat kerja yang jelas, dan Email.
- e. Penggunaan istilah-istilah anatomi, biologi dan kedokteran secara umum mengikuti *nomina anatomica* (1975), *International Code of Botanical Nomenclature*. *The Classification of Nomenclature of Virus (Fennerdan Index Medicusdan Index of Indonesia Learned Periodicals* (PDIN 1974))

- f. Tabel dan ilustrasi harus diberi judul dan keterangan yang tidak membutuhkan penjelasan. Judul tabel diletakkan di atas tabel. Judul gambar diletakkan di bawah gambar. Jumlah tabel dan gambar tidak melebihi lima buah.
- g. Penulisan rujukan memakai system nomor (*Vancouver style*) sesuai dengan urutan penampilan dalam karangan. Misal :  
..... Sudah pernah dilaporkan<sup>1</sup>..... Menurut Sarjono<sup>2</sup>..... Einstein *and* Swartz<sup>3</sup> pernah melakukan..... oleh Sevanya *et al*<sup>4</sup>.....
- h. Pernyataan terimakasih diletakkan sebelum kepustakaan. Nama-nama yang diutarakan dalam pernyataan harus disertai dengan gelar, jabatan, dan alamat kerja.

Perlu tambahan tentang persyaratan yang berhubungan dengan etika penelitian dan registri penelitian (untuk masa yang akan datang; berhubungan dengan permenkes 66 no 2013)