

**PENGARUH EKSTRAK JAHE (*Zingiber officinale roscoe*) TERHADAP
SEBUKAN SEL MONONUKLEAR PADA JARINGAN KANKER PAYUDARA
Studi Eksperimental pada Mencit C3H yang diinokulasi Bubur Tumor**

**EFFECT OF GINGER EXTRACT ON THE MONONUCLEAR CELL
INFILTRATION ON THE BREAST CANCER TISSUE**

Experimental Study in Mice C3H Which Inoculated Adenocarcinoma Mammae

Betharia Triayu¹, Sumarno², Chodidjah³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (Unissula) Semarang, bethariatriayu@yahoo.com

² Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (Unissula) Semarang

³Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (Unissula) Semarang

ABSTRAK

Terapi kanker payudara seperti kemoterapi, radioterapi dan operasi masih mempunyai efek samping dan komplikasi pascaterapi. Imunoterapi merupakan cara pengobatan baru dengan memodulasi sistem kekebalan tubuh terhadap sel kanker. Zat immunomodulator terdapat pada tanaman obat seperti jahe. Ekstrak jahe adalah sediaan cair dari rimpang jahe yang mengandung *phenolic* aktif sebagai efek anti-kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak jahe terhadap sebulan sel mononuklear pada jaringan kanker payudara mencit C3H. Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* dilakukan selama 21 hari menggunakan 30 ekor mencit C3H, dibagi dalam 5 kelompok uji dan diberi pakan standar dan aquades. KI tidak diinokulasi tumor, KII diinokulasi tumor dan sebagai kontrol, DI diinokulasi tumor dan diberi ekstrak jahe dosis pertama (6,25 mg/0,2 ml), DII diinokulasi tumor dan diberi ekstrak jahe dosis kedua (12,5 mg/0,2 ml) dan DIII diinokulasi tumor dan diberi ekstrak jahe dosis ketiga (18,75 mg/0,2ml). Terminasi jaringan dan pembuatan preparat histopatologi hari ke 22. Pemeriksaan sebulan sel mononuklear dilakukan setelah hari ke 22. Hasil penelitian didapatkan peningkatan sebulan sel mononuklear pada KII, DI, DII, dan DIII. Hasil uji *Kruskal Wallis* $p < 0,05$. Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan ada perbedaan KI dengan KII dan kelompok dosis. Didapatkan $p < 0,05$ untuk kelompok KII-DIII, DI-DIII dan DII-DIII, sedangkan KII-DI, KII-DII, DI-DII didapatkan $p > 0,05$. Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak jahe (*Zingiber officinale Roscoe*) dapat meningkatkan sebulan sel mononuklear pada jaringan kanker payudara mencit C3H.

Kata kunci : Kanker payudara, ekstrak jahe (*Zingiber officinale roscoe*), immunomodulator, sel mononuklear.

ABSTRACT

Breast cancer therapies, such as chemotherapy, radiotherapy and operation, still have side effects and post-therapy complications. Immunotherapy is a new treatment method by modulating the body immune system to resist cancer cells. The immunomodulator substances exist in the medical herbs such as ginger. Ginger extract is a liquid preparation of ginger rhizome containing active phenolic as the anti-cancer effect. This research has the objective of finding out the influence of ginger extract on the mononuclear cell infiltration on the breast cancer tissue of C3H mice. This research is an experimental research with the post test only control grup design, conducted for 21 days using 30 C3H mice, divided into 5 test groups and they provided by standard food and distilled water. KI is not inoculated with tumor, KII is inoculated with tumor and it is used as the control, DI is inoculated with tumor and supplied with first dosage of ginger extract (6,25mg/0,2ml), DII is inoculated with tumor and supplied with second dosage of ginger extract (12,5mg/0,2ml) and DIII is inoculated with tumor and supplied with third dosage of ginger extract (18,75/0,2ml). Tissue termination and the make of histopathological preparation are conducted on day 22. The examination of mononuclear cell infiltration is conducted after day 22. From the research results, it is found that there is an increase of mononuclear cell infiltration on KII, DI,

*DII and DIII. The results of Kruskal Wallis test is $p < 0,05$. The result of Mann-Whitney test shows the differences of KI and KII towards the dosage groups. The value of $p < 0,05$ is found in KII-DIII, DI-DIII dan DII-DIII, meanwhile KII-DI, KII-DII, DI-DII, the value of $p > 0,05$ is found. This research concludes that the application of ginger (*Zingiber officinale roscoe*) extract may increase the mononuclear cell infiltration on the breast cancer tissue of C3H mice.*

Keyword: *breast cancer, ginger (*Zingiber officinale roscoe*) extract, Immunomodulator, mononuclear cell*

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah suatu penyakit neoplasma ganas dimana terjadi pertumbuhan jaringan payudara abnormal yang tidak memandang jaringan sekitarnya, tumbuh infiltratif dan desktruktif serta dapat bermetastase (Asrul, 2003). Saat ini terapi untuk kanker payudara dapat dilakukan dengan cara operasi, kemoterapi, radioterapi, dan obat-obatan. Tetapi tindakan pengobatan medis tersebut masih menimbulkan efek samping dan komplikasi pasca terapi. Efek samping dari kemoterapi mempunyai prevalensi kasus untuk kejadian mual saja 11 kasus (31%), muntah saja 0 kasus, serta mual dan muntah 10 kasus (28%), total kejadian mual dan muntah 50% pada kemoterapi risiko sedang, 57% pada risiko tinggi dan 100% pada risiko sangat tinggi (Rita *et al.*, 2005).

Reaksi inflamasi dan proses perbaikan jaringan nekrotik oleh sel mononuklear yang mendasari diterapkannya imunoterapi. Imunoterapi merupakan pengobatan baru dengan memodulasi sistem kekebalan tubuh terhadap tumor yang diharapkan dapat membunuh sel-sel kanker yang tersebar secara sistemik (Roitt, 2001). Zat immunomodulator banyak terdapat pada tanaman obat tradisional seperti jahe.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak jahe terhadap sebaran sel mononuklear pada jaringan kanker payudara mencit C3H untuk membandingkan sebaran sel mononuklear pada KI dengan KII, membandingkan sebaran sel mononuklear pada KI dengan masing-masing kelompok dosis, membandingkan sebaran sel mononuklear pada it KII dengan kelompok dosis dan membandingkan sebaran sel mononuklear pada antara masing-masing kelompok dosis. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi masyarakat tentang manfaat dan kegunaan ekstrak jahe sebagai salah satu alternatif terapi kanker payudara dan sebagai bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak jahe terhadap sebaran sel mononuclear pada jaringan kanker payudara.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan metode *post test only control group design*. Variabel bebas adalah ekstrak jahe (*Zingiber officinale roscoe*). Variabel tergantung adalah sebukan sel mononuklear (pada sel kanker payudara mencit C3H). Pembuatan ekstrak jahe dengan cara diekstraksi dengan pelarut etanol menggunakan metoda sokletasi. Ekstrak jahe dengan tiga dosis bertingkat diperoleh dari dosis standar jahe yang dikonversikan dari manusia ke mencit kemudian dikalikan 2 kali serta 3 kali dosis standar. Skala data : ordinal. Sebukan sel mononuklear adalah infiltrat sel limfosit (sel T, sel B, dan sel NK) dan makrofag yang berada pada jaringan tumor yang invasif. Pembacaan dan penilaian jumlah sebukan sel mononuklear dilakukan pada 5 lapangan pandang (4 disudut dan 1 ditengah) dengan pembesaran 400x. Penilaian jumlah sebukan sel mononuklear menurut Sarjadi (1985) adalah sebukan sel mononuclear tidak ada (0-5 sel) skor 0, sedikit (sampai dengan $\frac{1}{4}$ lapangan pandang) skor 1, sedang ($\frac{1}{4}$ sampai dengan $\frac{1}{2}$ lapangan pandang) skor 2 dan banyak (lebih dari $\frac{1}{2}$ lapangan pandang) skor 3. Skala data: rasio.

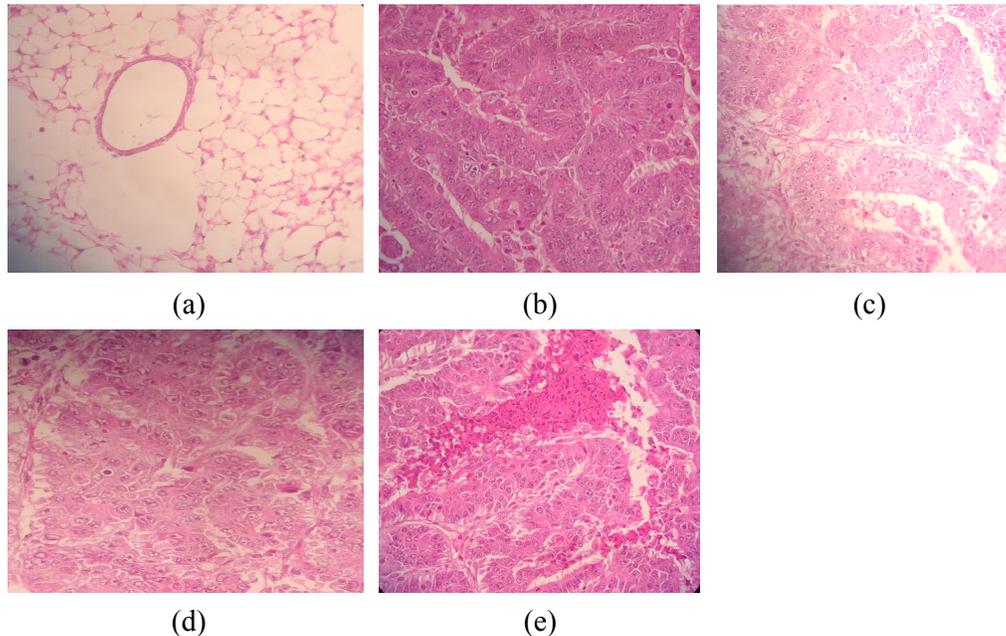
Penelitian ini menggunakan sampel 30 ekor mencit C3H betina, rata-rata usia 6 bulan dan berat badan 15-25 gram yang dikembangbiakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada saat penelitian ini dilakukan. Diambil secara acak 6 ekor mencit yang sehat sebagai sampel kelompok dan 24 ekor lainnya diinokulasi bubur tumor dan tumbuh tumor semua setelah ditunggu masa laten selama 7 hari. KI terdiri dari 6 ekor mencit betina strain C3H. KII terdiri dari 6 ekor mencit betina bertumor strain C3H yang tidak diberi ekstrak jahe. DI terdiri dari 6 ekor mencit betina bertumor strain C3H dan diberi ekstrak jahe dosis pertama. DII terdiri dari 6 ekor mencit betina bertumor strain C3H dan diberi ekstrak jahe dosis kedua. DIII terdiri dari 6 ekor mencit betina bertumor strain C3H dan diberi ekstrak jahe dosis ketiga. Semua kelompok diberi pakan standard, aquades dan ditunggu selama 21 hari. Tidak ada mencit C3H yang mati selama penelitian dari awal pemberian perlakuan hingga akhir penelitian. Dilakukan terminasi pada hari 22 lalu diperiksa jumlah sebukan sel mononuklear pada jaringan kanker payudaranya dengan pemeriksaan histopatologi.

Pengumpulan data dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis histopatologi, untuk mengetahui jumlah sebaran dari sebukan sel mononuklear di sekitar sel kanker payudara. Dilakukan uji *One Way Anova*, yang terlebih dahulu dilakukan uji *Shapiro-*

wilk dan uji *Levene Statistic*. Syarat agar uji *Anova* terpenuhi adalah data terdistribusi normal dan homogen. Dari hasil uji statistik didapatkan data yang homogen dan tidak terdistribusi normal maka syarat uji *Anova* tidak terpenuhi sehingga dilakukan uji *Kruskal Wallis*. Dari hasil uji *Kruskal Wallis* terjadi perbedaan bermakna yaitu $p < 0,05$ dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbandingan antar kelompok (Dahlan, 2004).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pembacaan nilai sebukan sel mononuklear setiap kelompok dapat dilihat pada **Gambar 1** dan **Tabel 1**. Setelah hasil preparat dibaca dan didapatkan sebaran data yang tidak normal ($p < 0,05$). Pada uji homogenitas didapatkan sebaran data antar kelompok yang homogen ($p > 0,05$).



Gambar 1. Preparat histology sebukan sel mononuklear jaringan Kanker payudara Kelompok: (a) I, (b) II, (c) III, (d) DI dan (e) DII

Tabel 2. Tabel data hasil uji Mann Whitney pemberian ekstrak jahe untuk masing-masing kelompok penelitian

KELOMPOK	NILAI <i>P</i>	KETERANGAN
K I \times K II	0,000	Ada beda signifikan
K I \times D I	0,000	Ada beda signifikan
K I \times D II	0,000	Ada beda signifikan
K I \times D III	0,000	Ada beda signifikan
K II \times D I	0,183	Tidak ada beda
K II \times D II	0,687	Tidak ada beda

K II >> D III	0,000	Ada beda signifikan
D I >> D II	0,331	Tidak ada beda y
D I >> D III	0,003	Ada beda signifikan
D II >> D III	0,000	Ada beda signifikan

Dari hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa sebukan sel mononuklear antara K-II dengan K-I adalah berbeda ($p=0,000$). Terdapatnya sebukan mononuclear pada K-II disebabkan oleh terstimulasinya sistem imun oleh sel kanker yang dikenal sebagai benda asing oleh tubuh. Fungsi sistem imun dalam hal ini berperan sebagai *immunosurveillance* yaitu sebagai protektif dengan cara mengenal dan menghancurkan sel-sel abnormal sebelum berkembang menjadi tumor atau membunuhnya kalau tumor itu sudah tumbuh (Kresno, 2001).

Sebukan sel mononuklear antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan adalah berbeda ($p=0,000$), yaitu antara K-II dengan D-III. Bahwa sebukan sel mononuklear disekitar jaringan kanker payudara mencit C3H mengalami peningkatan yang terjadi karena efek pemberian ekstrak jahe. Antar kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang signifikan antara D-III dengan D-I ($p=0,003$) dan D-II ($p=0,000$). Bahwa pemberian ekstrak jahe dapat meningkatkan sebukan sel mononuklear disekitar jaringan kanker payudara dengan dosis yang lebih tinggi. Karena peningkatan jumlah sebukan sel mononuklear pada setiap penambahan dosis disebabkan karena lebih banyak kandungan fenol alamiah yang dapat menstimulasi faktor kemotaksis monosit untuk bermigrasi ke jaringan ekstrasvaskuler dan berubah menjadi makrofag dan mampu melakukan fagositosis (Lisdawati, 2002).

Jahe menstimulasi interferon-gama (IFN-gama) yang penting dalam memacu aktivasi sel NK dalam melisiskan sel targetnya dengan meningkatkan aktivitas *granzyme* yang masuk ke dalam sel dengan bantuan *pore forming factors perforin* (Abbas *et al.*, 2010). Akan tetapi antara K-II dengan D-I dan D-II menunjukkan tidak ada beda ($p=0,183$ dan $p=0,687$). Dan ditemukan penurunan jumlah sebukan sel mononuklear pada D-II walaupun dosis yang diberikan lebih banyak dari D-I. D-II dengan D-I menunjukkan tidak ada beda ($p=0,331$). Dapat disebabkan karena tiap individu berbeda dalam susunan genetik yang dimiliki. Susunan genetik di dalam tubuh sangat menentukan respon imun terhadap ancaman infeksi, berpengaruh dalam proliferasi sel imun dan jumlah produksi sel leukosit yang dikeluarkan tubuh (Price dan Wilson, 2006). Metabolisme dapat mempengaruhi sebukan sel mononuklear yang

berkaitan dengan penguraian nutrisi dan responsivitas tubuh terhadap penyerapan obat, termasuk penguraian dan respon terhadap pemberian ekstrak jahe. Dalam penelitian ini belum bisa membuktikan akan pengaruh genetik dan metabolisme terhadap respon sebukan sel mononuklear dan pengaruh dalam pemberian ekstrak jahe terhadap tubuh.

Penelitian sebelumnya oleh Zakaria dan Rajab (1999) dikemukakan bahwa jahe dapat meningkatkan daya tahan tubuh yang direfleksikan dalam sistem kekebalan, karena jahe dapat memacu peningkatan jumlah sel leukosit pada tumor. Sebukan sel mononuklear yang ditemukan di sekitar jaringan kanker payudara merupakan parameter penting untuk menentukan prognosis dan arah pengobatan yang paling tepat (Underwood, 2000). Dengan demikian, ekstrak jahe berpeluang digunakan sebagai imunoterapi untuk memodulasi sistem kekebalan tubuh terhadap kanker yang diharapkan dapat membunuh sel-sel kanker yang tersebar lewat sistemik atau limfatik (Roitt, 2001) dan masyarakat dapat menggunakan jahe sebagai obat terapi untuk melawan kanker terutama kanker payudara.

Dalam penelitian ini terdapat kendala yaitu kurangnya ketelitian dalam faktor genetik dan metabolisme. Penelitian ini mengalami keterbatasan yaitu hanya meneliti mengenai sebukan sel mononuklear secara menyeluruh, tidak dibedakan jumlah tiap sel limfosit T, limfosit B, sel NK dan makrofag, karena harus melakukan pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan yang berbeda-beda. Selain itu penelitian ini tidak melakukan penarikan zat aktif diantara senyawa fenol. Dan peneliti juga belum bisa mengaplikasikan ekstrak jahe di masyarakat.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak jahe (*Zingiber officinale roscoe*) berpengaruh dalam meningkatkan sebukan sel mononuklear pada jaringan payudara mencit C3H yang diinokulasi dengan bubur tumor. Terdapat perbedaan jumlah sebukan sel mononuklear pada KI dengan KII. Terdapat perbedaan jumlah sebukan sel mononuklear pada KI dengan masing-masing kelompok dosis. Terdapat perbedaan jumlah sebukan sel mononuklear pada KII dengan DIII. Terdapat perbedaan jumlah sebukan sel mononuklear pada DIII dengan DI dan DII.

SARAN

Perlu dilakukan pengendalian faktor yang mempengaruhi sebaran sel mononuklear. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan variabel tergantung yang berbeda (sel limfosit T, sel limfosit B, sel NK, dan makrofag). Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menarik salah satu zat aktif yang terdapat pada jahe. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai aplikasi ekstrak jahe di masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A., Lichtman, A.H., Pober, J.S., 2010, *Cellular and Molecular Immunology*, Ed.6, Saunders, Philadelphia, 4-15, 22-23, 65-103, 182-187, 247-259, 266-269, 279-280, 290-295
- Asrul, 2003, *Hubungan antara Besar Tumor (T1-T3) dan Tipe Histopatologi Kanker Payudara dengan Adanya Metastase pada Kelenjar Getah Bening*, Medan. Dalam <http://library.usu.ac.id/modules.php?op=modload&name=Downloads&file=index&req=getit&lid=723>. Dikutip tanggal 16 Juni 2010.
- Baratawidjaja, K.G., 2006, *Imunologi Dasar*, Edisi 8, FK UI, Jakarta, 16-20, 30-33, 34-41, 219-232
- Dahlan, S., 2004, *Seri Statistik: Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan Uji Hipotesis dengan Menggunakan SPSS Program 12 Jam*, Arkan, Jakarta, 62-63, 155-156
- Habib, 2008, *Ginger Extract (Zingiber officinale) has Anti-cancer and Anti-Inflammatory Effects on Ethionine Induced Hepatoma Rats*, Clinics, Vol.63 No.6, 807-13
- Kresno, S.B., 2001, *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 59-77, 83-95, 123-131, 209
- Lisdawati, V., 2002, Mahkota Dewa, toksisitas, efek anti oksidan, dan efek antikanker berdasarkan uji penapisan farmakologi, PT Phaleria macrocarpa, Jakarta. Dalam <http://www.indonetwork.phalerindofarma/34716.htm>. Dikutip 4 Juli 2010.
- Price, S., Wilson, A., 2006, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Ed. 6, Vol. 1, EGC, Jakarta, 1-62
- Ramadhani, A.E., 2009. *Potensi Jahe (Zingiber officinale Rosc.) Sebagai Obat Anti-kanker*. Dalam http://www.beswandjarum.com/article_download_pdf/article_pdf_25.pdf. Dikutip 11 Februari 2010
- Rita., Yunita, L., Damayanti, M.S., 2005, *Evaluasi Penatalaksanaan Kasus Mual dan Muntah pasca Kemoterapi Kanker Payudara dan Servik di Rumah Sakit X Yogyakarta Periode 2004-2005*, Yogyakarta. Dalam: www.usd.ac.id/06/publ_dosen/far/rita.pdf. Dikutip tanggal 4 Juli 2010
- Roitt, I.M., 2001, *Essential Immunology*, Ed. 10, Mosby, Philadelphia, 208-228, 374-93
- Sarjadi, 1985, *Karsinoma epidermoid serviks uterus* (Beberapa aspek epidemiologi serta peran histopatologi dan pertanda tumor dalam penentuan prognosis), Universitas Diponegoro, Semarang, 30-31
- Shukla, Y., Singh, M., 2007, *Cancer preventive properties of ginger: a brief review*, J Food Chem Toxicol, Vol. 4 No.5, Bosco, 683-690.

- Underwood, J.C.E., 2000, *Patologi Umum dan Sistemik*, Ed. 2, Vol. 1, Editor edisi bahasa Indonesia: Sarjadi, EGC, Jakarta, 87, 271, 303
- Wunderlich, J.R., Restifo, N.P., 1997, *Essentials of immunology, Principles & practice of oncology*, Ed. 5, Editor: Vincent, T.D., Samuel, H., Steven, A.R., Lippincot and Raven, Philadelphia, 47-75
- Zakaria, F.R., Rajab, T.M., 1999, *Pengaruh ekstrak jahe (Zingiber officinale Roscoe) terhadap produksi radikal bebas makrofag mencit sebagai indikator imunostimulan secara in vitro*, Persatuan Ahli Pangan Indonesia (PATPI). Dalam: [www.pustaka-deptan.go.id /publikasi/p3242051.pdf](http://www.pustaka-deptan.go.id/publikasi/p3242051.pdf). Dikutip tanggal 4 Maret 2010