

Penghambatan aktivitas proliferasi sel dan perubahan histopatologik epitel mukosa nasofaring mencit C₃H dengan pemberian ekstrak benalu teh

Hidayat Sulisty, Awal Prasetyo, Tjahjono

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Semarang

ABSTRAK

Latar belakang

Efek *scurrulla atropurpurea* (SA) sebagai anti kanker telah banyak dibuktikan hingga tingkat molekuler, namun sebagian besar dilakukan secara *in vitro*. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan inhibisi aktivitas proliferasi sel dan perubahan histopatologik epitel mukosa nasofaring mencit C₃H dengan pemberian ekstrak SA.

Metode

Penelitian eksperimental menggunakan 15 mencit C₃H, dibagi menjadi tiga kelompok: kelompok kontrol (K) diinduksi dengan uap larutan formalin 10%, diberi diet standar AIN-93M mengandung 54 mg/kg BB formalin selama 9 minggu; kelompok P1 diinduksi uap formalin dan diet standar berformalin selama 6 minggu, lalu diberi 1,5 g/kgBB ekstrak SA selama 3 minggu; kelompok P2 diberi ekstrak SA selama 3 minggu, kemudian diinduksi uap formalin dan diet standar mengandung formalin selama 6 minggu. Di akhir penelitian dilakukan pemeriksaan histopatologik dan hitung AgNOR.

Hasil

Skor perubahan histopatologik epitel nasofaring kelompok K (3,72±0,46), P1 (2,07±0,62), dan P2 (1,69±0,48). Rerata hitung AgNOR kelompok K (3±0,15), P1 (1,72±0,07), dan P2 (1,76±0,08). Uji Mann-Whitney terhadap variabel perubahan histopatologik antara P1 vs P2, K vs P2, dan P2 vs P3 bermakna. Uji Mann-Whitney terhadap variabel hitung AgNOR antara K vs P1 dan K vs P2 bermakna, namun antara P1 vs P2 tidak bermakna.

Kesimpulan

Ekstrak SA sebelum dan sesudah induksi formalin menimbulkan pengaruh berbeda bermakna pada perbaikan skor histopatologik dan aktivitas proliferasi sel epitel mukosa nasofaring mencit C₃H.

Kata kunci: *Scurrulla atropurpurea*, formalin, skor histopatologik, AgNOR

ABSTRACT

Background

The effect of *scurrulla atropurpurea* (SA) as anti cancer had been proved molecularly, but mostly *in vitro*. This study was aimed to prove the inhibition activity of cell proliferation and histopathological changes of C3H mice nasopharyngeal epithelial mucous by SA.

Methods

This was a laboratory study, using 15 C₃H mice as sample, divided into three groups; Control group (K) was exposed to formaline solution 10 % and standard dietary contains formaline 54 mg/kgBW for nine weeks; Treatment P1 group was exposed to formaline solution 10% and standard dietary contained formaline 54 mg/kgBB for six weeks then followed with 1.5 g/kgBW SA extract for 3 weeks; Treatment P2 group added with 1.5 g/kgBW *Scurrulla atropurpurea* extract for 3 weeks the induced by formaline solution 10% and standard dietary contained formaline 54 mg/kgBB for six weeks. In the end of the research, nasopharyng tissue was processed and examined by pathologist to determine the histopathologic score of nasopharyngal mucous appearances as well as the AgNOR.

Results

The histopathological mean score of K Group was (3.72±0.46), P1 (2.21±0.7), and P2 (1±0.73). The mean AgNOR count of K Group was (2.95±0.04), P1 (1.74±0.03), and P2 (1.75±0.04). The Mann-Whitney test for the histopathological score between P1 vs P2, K vs P2, and P2 vs P3 were also significant (p=0.00). The Mann-Whitney test for AgNOR count between K vs P1 and K vs P2 were also significant (p=0.009), but between P1 vs P2 was not significantly different (p=0.530).

Conclusion

The *Scurrulla atropurpurea* extract that given before and after formaline induction effected significantly on the histopathological score and AgNOR count. The profilative effect of SA was stronger than curative one.

Key words: *scurrulla atropurpurea*, formaline, histopathological score, AgNOR

PENDAHULUAN

Kanker hidung dan tenggorok atau karsinoma nasofaring (KNF) masih menjadi masalah bagi masyarakat dan merupakan tantangan besar bagi para ahli kesehatan oleh karena menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Di dunia, insidensi KNF masih tinggi, sekitar 55,2% diantara seluruh keganasan di bidang THT. Di antara tumor ganas yang berasal atau terdapat di nasofaring, jenis karsinoma nasofaring merupakan yang terbanyak (90-97%). Berbagai kemungkinan penyebab, faktor risiko dan bahan karsinogenik yang berpotensi menimbulkan KNF telah diungkap para ahli, salah satu yang sudah dikenal adalah *formaldehide*.^{1,2,3,4}

Model karsinogenesis traktus respiratorius bagian atas (kavum nasi & nasofaring), telah dikembangkan oleh Conolly (2003) pada tikus (*F344 rats*) yang dipapar hirupan uap *formaldehide* secara kronik selama 6 minggu, sehingga terjadi karsinoma sel skuamosa. Secara tidak langsung, *formaldehide* mengandung gugus CO atau *aldehyde* bereaksi dengan gugus amina pada protein, menghasilkan metenamin atau heksametilentetramin, masuk ke dalam tubuh bereaksi dengan DNA, memicu terjadinya mutasi DNA. Jika sisi aktif dari protein-protein vital (albumin, globulin) dalam tubuh dimatikan oleh *formaldehide*, maka molekul-molekul itu akan ke hilangan fungsi dalam metabolisme.^{4,5}

Di antara tumor ganas yang berasal atau terdapat di nasofaring, jenis karsinoma nasofaring merupakan yang terbanyak (90-97%). Sampai saat ini hasil terapi KNF dengan radioterapi, kemoterapi, imunoterapi ataupun terapi kombinasi, masih belum memuaskan. Angka daya tahan hidup (*survival rate*) pasien KNF untuk 5 tahun adalah 30-40%, untuk 10 tahun menurun menjadi kurang dari 30%.^{1,2,3,4}

Scurrulla atropurpurea telah dikenal berfungsi sebagai anti viral, anti mikroba, anti hipertensi, dan anti kanker. Suatu studi melaporkan bahwa penderita kanker yang diberi ekstrak *Scurrulla atropurpurea* dari spesies *Viscum album* menunjukkan perbaikan pada DNA dalam limfosit dan sel kekebalan tubuh lain (immunoglobulin, sitokin). Studi lain juga mengungkapkan bahwa penggunaan *Scurrulla atropurpurea* dalam bentuk jamu untuk mengobati penyakit seperti kanker dan penyakit kardiovaskuler. Banyak penelitian telah membuktikan efek *Scurrulla atropurpurea* sebagai anti kanker hingga tingkat molekuler, namun sebagian besar percobaan tersebut dilakukan secara *in vitro*.

Sebagian besar penelitian tersebut membuktikan bahwa *Scurrulla atropurpurea* tidak membunuh kanker namun menghambat invasi kanker sehingga tidak terjadi metastasis.^{6,11}

Daun dan batang *Scurrulla atropurpurea* mengandung berbagai senyawa aktif yang diduga berpotensi sebagai bahan anti kanker. Efek imunomodulator *Scurrulla atropurpurea* dibuktikan lewat perbaikan DNA limfosit dan sistem kekebalan tubuh. Studi terdahulu membuktikan bahwa efek sitotoksik *Scurrulla oortiana* terhadap *fibrosarcoma* dan peningkatan sensitivitas sel tumor terhadap TNF- α . Daun dan batang *Scurrulla atropurpurea* mengandung bermacam senyawa aktif yaitu; enam senyawa asam lemak tak jenuh ((*Z*)-9-octadecenoic acid, (*Z,Z*)-octadeca-9,12-dienoic acid, (*Z,Z,Z*)-octadeca-9,12,15-trienoic acid, octadeca-8,10-dienoic acid, (*Z*)-octadec-12-ene-8,10-dienoic acid, octadeca-8,10,12-trienoic acid), dua senyawa xantin (*theobromine* dan *caffeine*), dua senyawa flavonol glikosida (*quercitrin* dan *rutin*), flavon ((+)-*catechin*, (-)-*epicatechin*, (-)-*epicatechin-3-O-gallate*, (-)-*epi-gallocatechin-3-O-gallate*, (+)-*gallocatechin*, (-)-*epigallo-catechin*), dan satu senyawa lignan glikosida (*aviculin*), dan satu senyawa monoterpene glukosida (*Icariside B*).^{9,10}

Berbagai senyawa yang terkandung dalam daun dan batang *Scurrulla atropurpurea* pada berbagai penelitian tidak terbukti berkhasiat sebagai : sitotoksik pada sel kanker, memperkecil tumor solid, menghilangkan asites anti invansi sel kanker, menghambat angiogenesis, imunomodulator, anti oksida dan anti karsinogenesis.⁹⁻¹³

Penelitian tentang efek profilaksis dan kuratif *Scurrulla atropurpurea* pada mencit *C₃H* yang diinokulasi adenokarsinoma mammae telah dilaporkan oleh Leksomono dkk (2006). Studi itu melaporkan bahwa pemberian 1,5 g/kg BB/hari *Scurrulla atropurpurea* per oral selama 3 minggu dapat memberi efek profilaksis maupun kuratif terhadap karsinogenesis pada mencit *C₃H* dengan *adenocarcinoma mammae*, dengan menilai formasi tubuler dan inti pleiomorfik berdasarkan sistim *Scarff-Bloom-Richardson*, sebutkan sel mononuklear di sekitar jaringan kanker, dan proliferasi limfosit di lien.¹⁴

Nucleolar Organizer Region (NOR) adalah rangkaian DNA dengan lengan pendek kromosom akrosentrik yang mengkode ribosomal DNA, nukleoproteinnya bersifat agrofilik, terpulas perak memberikan gambaran bintik hitam atau coklat disebut agregatNOR (AgNOR).

Aktivitas proliferasi suatu sel dapat dinilai dengan menghitung agregat NOR (AgNOR), karena pada saat sel tersebut mengalami proliferasi dapat mengikat perak. Saat ini, NOR banyak dipakai untuk mengukur aktivitas proliferasi sel, karena caranya mudah dan murah. Studi Schint dkk. yang dikutip oleh Ghozali A dkk.(1997) menyatakan bahwa jumlah AgNOR dianggap dapat mendeteksi adanya perubahan seluler sebelum perubahan morfologi terjadi, yaitu berupa peningkatan aktivitas proliferasi pada mukosa mulut dekat karsinoma epidermoid.¹⁵ Perubahan histopatologik epitel mukosa nasofaring akibat paparan *formaldehyde* telah dibuktikan oleh penelitian sebelumnya, dimana pemberian uap formalin 10% dan diet standar plus 54 mg/kgBB formalin selama 9 minggu dapat mengakibatkan perubahan epitel mukosa nasofaring menjadi karsinoma *in situ*.¹⁶

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan perbedaan efek ekstrak *Scurrulla atropurpurea* terhadap aktivitas proliferasi sel dan perubahan epitelial mukosa nasofaring mencit C₃H yang diinduksi formalin. Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang potensi *Scurrulla atropurpurea* dalam karsinogenesis nasofaring.

METODE PENELITIAN

Penelitian eksperimental laboratorik dengan *the post test only control group design* yang menggunakan mencit strain C₃H, dilakukan di laboratorium Biokimia dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNDIP selama 12 minggu. Sampel penelitian adalah mencit strain C₃H yang diperoleh dari Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Mencit jantan strain C₃H sebanyak 15 ekor diaklimatisasi di laboratorium dengan dikandangkan secara individual dan diberi ransum pakan standar selama satu minggu secara *ad libitum*, kemudian dibagi menjadi tiga kelompok, tiap kelompok terdiri dari lima ekor mencit yang ditentukan secara acak, serta diberi perlakuan sebagai berikut; 1) kelompok K diinduksi uap formalin 10% dan diet standar AIN-93M mengandung 54 mg/kgBB formalin per hari selama 9 minggu sesuai metode Conolly¹⁶, 2) kelompok P1 diberi 1,5 g/kgBB ekstrak *Scurrulla atropurpurea* selama 3 minggu, kemudian diinduksi uap formalin 10% serta diet standar mengandung 54 mg/kgBB formalin selama 6 minggu, dan 3) kelompok P2 diinduksi uap formalin 10% dan

diet standar mengandung 54 mg/kgBB formalin selama 6 minggu, kemudian diberi diet 1,5 g/kgBB ekstrak *Scurrulla atropurpurea* selama 3 minggu. Di akhir perlakuan, mencit diterminasi dan dilakukan pemrosesan jaringan nasofaring dengan pengecatan HE dan AgNOR, dan didiagnosis secara *blind* tempat mengetahui identitas jaringan oleh dua orang spesialis patologi anatomi. Penilaian skor perubahan histopatologik epitel mukosa nasofaring dengan pembesaran 400X. Perubahan histopatologik mukosa epitel nasofaring dinilai dengan skor sesuai dengan diagram 1.

Aktivitas proliferasi sel epitel nasofaring dinilai dengan menggunakan metode AgNOR. Hitung AgNOR dilakukan sesuai metode Ploton dengan menghitung jumlah AgNOR interfase per sel pada 100 sel tumor dengan pembesaran 1000x, kemudian diambil rata-ratanya. Pada setiap sediaan dilakukan perhitungan pada daerah yang paling anaplastik dan dihindari bagian nekrotik dan sel yang bertumpuk. Kontrol internal reaksi dilakukan dengan perhitungan AgNOR pada limfosit yang hanya memiliki satu bintik AgNOR. Pengecatan AgNOR tampak sebagai titik coklat atau hitam dalam inti sel epitel.³²

Diagram 1 : Cara penghitungan AgNOR

Skor	Perubahan histopatologik AgNOR epitel nasofaring
0	Normal
1	Hiperplasia: jumlah sel normal bertambah
2	Displasia ringan: tampak proliferasi atau hiperplasia sel dari lamina basalis dan parabasal, tidak meluas melebihi sepertiga lapisan epitel. Secara sitologik tampak atipik, namun umumnya ringan dengan hanya ada sedikit sel atau inti yang pleomorfik. Mitosis tak tampak menonjol, dan biasanya terjadi di basal dan normal, dengan perubahan struktur sel yang minimal.
3	Displasia sedang: tampak proliferasi sel atipik yang meluas ke sepertiga tengah epitelial. Perubahan sitologik lebih hebat dibanding displasia ringan, misal tampak hiperkromatik, inti dan sel yang pleomorfik. Mitosis meningkat dan abnormal, namun biasanya terletak di lamina basalis. Perubahan struktur sel tampak di pertengahan bawah epitel, karena hilangnya polaritas sel. Namun, stratifikasi dan maturasi sel relatif normal, sering disertai hiperkeratosis.
4	Displasia berat : tampak proliferasi abnormal di lapisan basalis sepertiga atas lapisan epitel. Perubahan sitologik dan struktur sel sangat menonjol. Semua perubahan yang tampak pada displasia sedang multipel yang mencolok. Mitosis suprabasal terjadi mencolok, biasanya berbentuk bintang (tripolar) abnormal. Badan apoptotik terlihat nyata. Perubahan struktur sel hebat dan seringkali dengan keratinisasi abnormal. Kadang tampak akantolisis dengan disrupsi epitelial.

Data yang dikumpulkan adalah data primer hasil penghitungan skor penilaian perubahan histopatologik epitel mukosa nasofaring men-cit dan aktivitas proliferasi sel (AgNOR). Data yang diperoleh dari semua kelompok sampel diolah dengan program komputer SPSS 10.0 dilakukan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis*, dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

HASIL PENELITIAN

Pada tabel 1 dan tabel 2 terlihat hasil skor perubahan histopatologik epitel nasofaring kelompok; K dengan *mean* dan standar deviasi 3,72±0,46, kelompok P1 2,07±0,62, dan kelompok P2 1,69±0,48. Uji *Kruskal-Wallis* terhadap variabel perubahan histopatologik dalam kelompok perlakuan $p=0,00$ atau terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$). Uji *Mann-Whitney* antara kelompok K dan P1 ($p=0,00$), antara kelompok K dan P2 ($p=0,00$), antara kelompok P1 dan P2 ($p=0,076$) atau berbeda tidak bermakna ($p>0,05$).

Tabel 1. Skoring perubahan histopatologik nasofaring & hitung AgNOR (n=5)

Kelompok	Skor Histopatologik Epitel Mukosa		Hitung AgNOR	
	Pemeriksa I	Pemeriksa II	Pemeriksa I	Pemeriksa II
Mencit-1	4	3	3,07	2,84
Mencit-2	3	4	2,63	3,02
Mencit-3	4	4	2,73	3,05
Mencit-4	4	4	2,89	3,15
Mencit-5	4	4	2,97	3,15
P1 (2)				
Mencit-1	2	2	1,79	1,87
Mencit-2	3	2	1,75	1,84
Mencit-3	2	3	1,61	1,72
Mencit-4	2	1	1,72	1,68
Mencit-5	1	2	1,59	1,82
P2 (3)				
Mencit-1	2	2	1,69	1,58
Mencit-2	1	2	1,66	1,78
Mencit-3	2	2	1,88	1,79
Mencit-4	2	1	1,7	1,77
Mencit-5	1	2	1,96	1,7

Tabel 2. Nilai *mean* dan *median* perubahan skor histopatologik dan hitung AgNOR pada tiap kelompok (n=5)

Kelompok	Skor Histopatologik Nasofaring ¹⁾	Hitung AgNOR ²⁾
K (1)	Mean±SD 3,72±0,46 Median 4	3±0,15 1,7
P1 (2)	Mean±SD 2,07±0,62 Median 2	1,72±0,07 1,7
P2 (3)	Mean±SD 1,69±0,48 Median 2	1,76±0,08 1,8

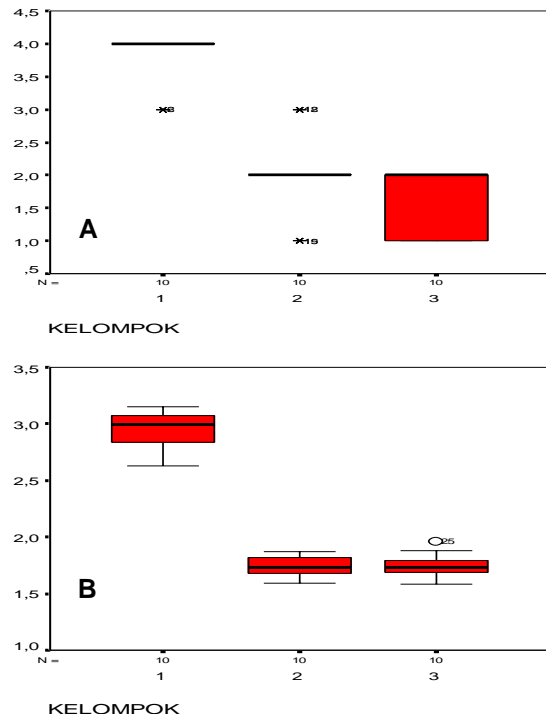
¹⁾Kruskal Wallis, $p=0,00^*$ ($p<0,05=$ signifikan)
¹⁾Mann Whitney: $p<0,05=$ signifikan

²⁾Kruskal Wallis, $p=0,008^*$ ($p<0,05=$ signifikan)
²⁾Mann Whitney: $p<0,05=$ signifikan

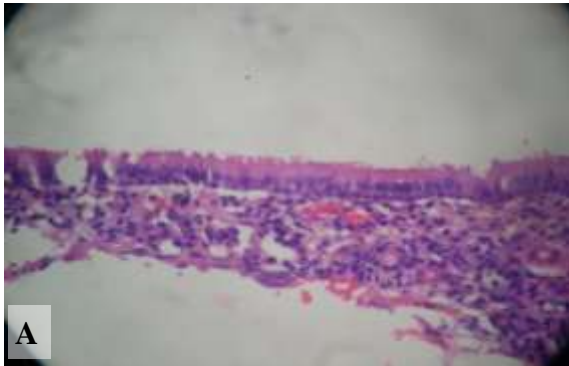
K vs P1; $p=0,00$ (signifikan)
K vs P2; $p=0,00$ (signifikan)
P1 vs P2; $p=0,076$ (tidak signifikan)

K vs P1; $p=0,009$ (signifikan)
K vs P2; $p=0,009$ (signifikan)
P1 vs P2; $p=0,530$ (tidak signifikan)

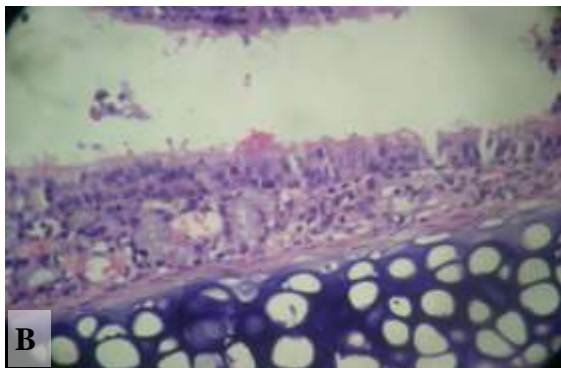
Pada tabel 2 terlihat hasil penghitungan jumlah AgNOR kelompok K dengan *mean* dan standar deviasi 3,0±0,15, kelompok P1 1,72±0,07, dan kelompok P2 1,76±0,08. Uji *Kruskal-Wallis* terhadap variabel AgNOR dalam kelompok perlakuan diperoleh $p=0,008$ (terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$)). Uji *Mann-Whitney* antara kelompok K dan P1 ($p=0,009$), antara kelompok K dan P2 ($p=0,009$) terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$). Uji *Mann-Whitney* antara kelompok P1 dan P2 ($p=0,530$) tidak berbeda bermakna ($p>0,05$).



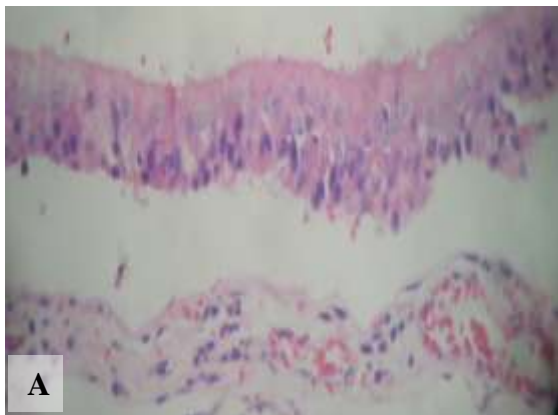
Gambar 1. Boxplot skor histopatologik. Gambar A dan B memperlihatkan perbedaan mencolok antara skor histopatologik nasofaring dan hitung AgNOR pada kelompok kontrol dan perlakuan (P1 dan P2).



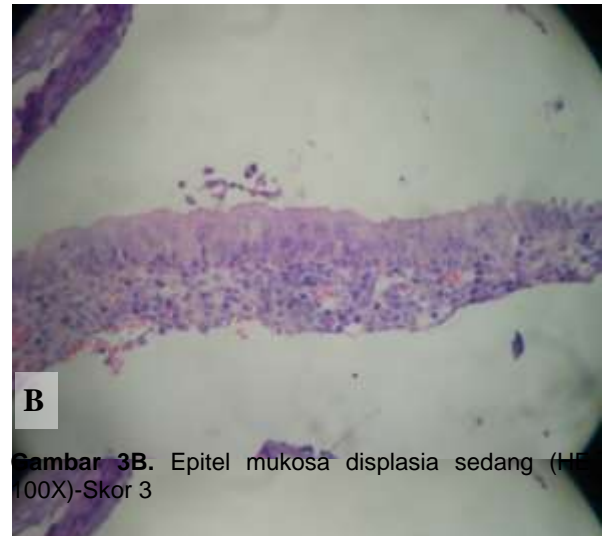
Gambar 2A. Epitel mukosa normal (HE 100X)-Skor 0



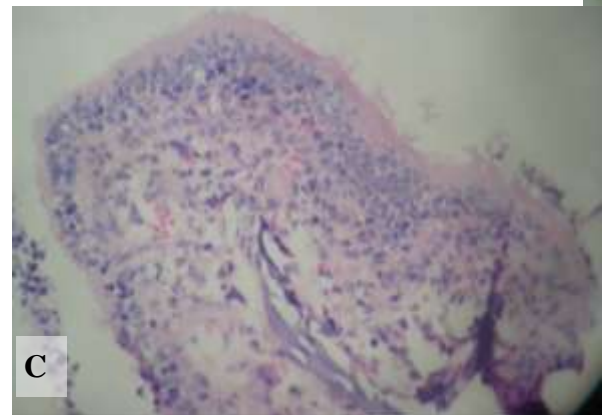
Gambar 2B. Epitel mukosa hiperplasia (HE 400X)-
Skor 1



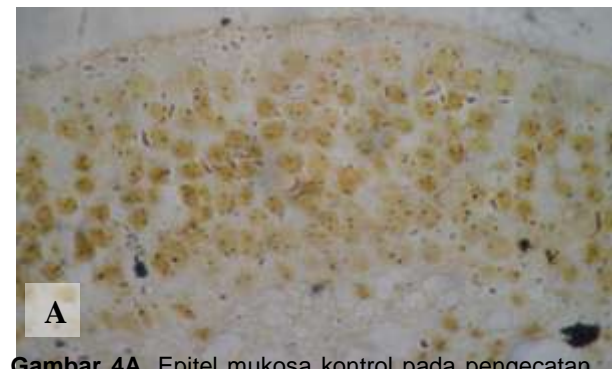
Gambar 3A. Epitel mukosa displasia ringan (HE
400X)-Skor 2



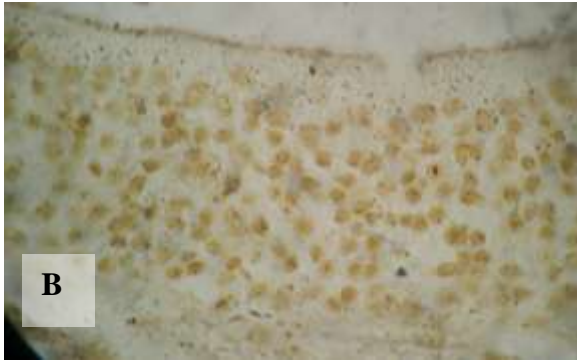
Gambar 3B. Epitel mukosa displasia sedang (HE
100X)-Skor 3



Gambar 3C. Epitel mukosa displasia berat (HE
100X)-Skor 4



Gambar 4A. Epitel mukosa kontrol pada pengecatan
AgNOR (1000X)



Gambar 4B. Epitel mukosa perlakuan pada pengecatan AgNOR (1000X)

PEMBAHASAN

Scurrulla atropurpurea mengandung bermacam senyawa aktif, dan berbagai penelitian telah membuktikan potensinya sebagai imunomodulator, sitotoksik terhadap sel kanker, antioksidan, inhibitor enzim COX-2, maupun angiogenesis inhibitor oral.¹³ Penelitian ini dilakukan induksi karsinogenesis dengan paparan inhalasi formalin dan diet per oral mengandung formalin. Sebagai intervensi perlakuan diberikan ekstrak *Scurrulla atropurpurea*. Pemberian *Scurrulla atropurpurea* pada kelompok P1 dilakukan sebelum induksi karsinogenesis untuk membuktikan efek preventif dan pemberian *Scurrulla atropurpurea* pada kelompok P2 setelah induksi karsinogenesis untuk membuktikan efek kuratif. *Scurrulla atropurpurea* dikenal mengandung *octadecenoic acid*; *octadeca-9,12-dienoic acid*; *octadeca-9,12,15-trienoic acid*; *octadeca-8,10-diynoic acid*; *octadec-12ene 8,10-diynoic acid*; *octadeca-8,10,12-trynoic acid*, *xantin (theobromine dan caffeine)*, *flavonol glikosida (quercitrin dan rutin)*, *flavon (catechin, epicatechin, epicatechin-3-O-gallate, gallo catechin, epigallocatechin)*, *lignan glikosida (aviculin)*, *monoterpene glukosida (Icariside B)* sebagai anti kanker, anti-oksidan, anti estrogen, sitotoksik selektif, imunomodulator, anti invasivitas, dan anti metastasis.¹¹

Dari hasil penelitian tidak didapatkan perbedaan bermakna antara perubahan histopatologik dan hitung AgNOR pada kelompok P1 dan kelompok P2 (kelompok perlakuan preventif dan kuratif). Perubahan histopatologik kelompok P1 cenderung lebih baik daripada kelompok P2. tidak adanya perbedaan bermakna antara kelompok P1 dan kelompok P2 ini menunjukkan bahwa efek kemopreventif *Scurrulla atropurpurea* tidak lebih baik daripada efek kuratifnya.

Perubahan histopatologik dan AgNOR juga nampak pada kelompok K yang memperlihatkan terjadinya proses karsinogenesis akibat induksi formalin namun apabila dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2, maka jelas terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan efek inhibisi dan proses karsinogenesis. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa *Scurrulla atropurpurea* berpotensi sebagai anti kanker. (potensi kemopreventif diperankan oleh *lignan* dan *epigallocatechin-3-o-gallate*). Modulasi *Scurrulla atropurpurea* terhadap respon imun telah diperlihatkan oleh studi Ohashi dkk. (2003). Studi Ohashi membuktikan peran *Octadeca-8,10,12-triynoic acid* yang terkandung dalam *Scurrulla atropurpurea* mampu menghambat invasi sel kanker sebesar 99,4% pada konsentrasi 10 mg/ml dari hasil uji bioaktivitas terhadap invasi sel kanker secara *invitro*.⁸ Kemampuan menghambat invasi sel kanker ini selain menghambat metastasis juga memungkinkan invasi sel ke jaringan sekitarnya terhambat, sehingga efek profilaktik *Scurrulla atropurpurea* lebih baik. *Selenium* berfungsi sebagai antioksidan bersama *quercitrin* mampu menekan mutasi gen. Antioksidan akan melawan radikal bebas yang akan berpengaruh pada fungsi sel normal.¹²

Efek sitotoksik selektif dibuktikan oleh Murwani (2000) di mana ekstrak *Scurrulla atropurpurea* mampu melisis sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal, hal ini menunjukkan potensi lisis terhadap mutasi sel sebelum menjadi ganas dan menyebar ke sel sehat.¹⁰ Hal ini disebabkan karena ekstrak *Scurrulla atropurpurea* meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap TNF- α , sehingga langsung dikenali oleh sel imun dan dihancurkan. Di lain pihak potensi imunomodulator dibuktikan oleh dan Fernandez (2003) lewat perbaikan pada DNA limfosit dan sistem kekebalan tubuh.⁸ Hargono (1998) memperlihatkan pola perkembangan Ig G yang meningkat setiap minggu pada pemberian *Scurrulla atropurpurea*.³³ Invasifitas kanker dapat ditekan oleh *Octadeca-8,10,12-trynoic acid* dan *Epigallocatechin-3-o-gallate*. *Octadeca-8,10,12-trynoic acid* juga merupakan *inhibitor COX* yang cukup poten. Seluruh potensi itu diperkuat dengan angiogenesis inhibitor dari *Epigallocatechin-3-o-gallate*. Jadi, sel sehat yang bermutasi menjadi sel kanker segera dilisiskan, sedangkan sel kanker yang lolos tumbuh ditekan pertumbuhannya melalui berbagai mekanisme baik oleh penekanan suplai nutrisi dan oksigen ke sel kanker, penekanan ekspresi COX-2, pengaturan

hormon lewat estrogen maupun modulasi sistem imun, sehingga invasifitas, agresifitas, dan metastasis sel kanker dihambat.¹¹⁻¹⁴

Peningkatan jumlah AgNOR mencerminkan progresifitas sel neoplastik, dimana sifat dan perangai sel mengalami perubahan menjadi ganas, atau sel kanker yang sudah muncul mengalami aktivitas proliferasi yang berlebihan.³² Peningkatan aktivitas proliferasi sel pada jaringan yang terinisiasi adalah perubahan yang sangat penting pada stadium awal dari promosi tumor yang merupakan tanda khas lesi prakanker. Deteksi aktivitas proliferasi pada lesi jinak maupun ganas dapat diamati dengan *thymidine uptake* pelabelan *bromodeoxy-uridine*, sitometrik maupun imunohistokimia (misalnya dengan Ki-67, PCNA maupun MIB-1). Hasil perwarnaan AgNOR mempunyai korelasi tinggi dengan sitometrik alur dan pewarnaan imunohistokimia. Variasi jumlah AgNOR dapat membantu menegakkan diagnosis dan membedakan berbagai tingkatan lesi. Penelitian ini menunjukkan bahwa hitung AgNOR pada mencit yang diinduksi karsinogenesis akan mengalami peningkatan yang signifikan dibanding kelompok yang mendapat *Scurrulla atropurpurea*.

Studi karsinogenesis pada kolon tikus wistar yang dilakukan oleh Aswiyanti terdapat perbedaan bermakna dalam jumlah AgNOR pada kontrol dengan perlakuan. Kolon tikus wistar yang mendapat diet seledri mempunyai hasil hitungan lebih rendah dibandingkan kolon tikus wistar yang tidak mendapatkan diet seledri walaupun pada kolon tersebut belum timbul keganasan/adenokarsinoma. Sedangkan pada studi hubungan antara jumlah AgNOR dan *grading* histopatologi pada karsinoma mammae oleh Padmini mendapatkan ada hubungan antara jumlah hitung AgNOR dengan *grading* histopatologi (semakin tinggi *grading* histopatologik karsinoma mammae akan semakin tinggi jumlah hitung AgNOR).³²

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka terbukti bahwa *Scurrulla atropurpurea* memiliki potensi profilaksis dan kuratif terhadap proses karsinogenesis nasofaring yang ditandai dengan perbaikan skor histopatologik dan penurunan jumlah AgNOR.

Keterbatasan penelitian ini adalah; 1) pengukuran dosis induksi karsinogenesis yang memapar mukosa nasofaring tidak dapat dipastikan, karena keterbatasan alat (tidak tersedia dosimeter untuk mencit), 2) *prone lesion* keganasan nasofaring di *fossa Rosenmuller* pada

mencit, tidak bisa dilokalisasi secara akurat, 3) studi ini tidak memperlihatkan *dose effect relationship* dari *Scurrulla atropurpurea* terhadap proses profilaksis dan kuratif.

KESIMPULAN

Ekstrak daun dan batang *Scurrulla atropurpurea* dapat :

1. Memperbaiki scor histopatologik epitel mukosa nasofaring mencit C₃H
2. Mempengaruhi jumlah AgNOR pada sel karsinoma nasofaring mencit C₃H

SARAN

Perlu penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan *dose-effect relationship* ekstrak *Scurrulla atropurpurea*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bailet JW, Mark Rj, Abemayor, Lee SP, Tran LM, Juillard G, Ward PH. Nasopharyngeal carcinoma: Treatment result with primary radiation therapy. *Laryngoscope* 102. 1992. 965-972
2. Witte, Mark C., H. Bryan Nell III. Nasopharyngeal Cancer. In: Bailey, Byron J. (eds). *Head and neck surgery otolaryngology*. Second edition. Lippincott-Raven Publisher. 1998. p.1637-53.
3. Kencono WA. Pengaruh vaksinasi BCG dalam meningkatkan respons T helper 1 (Th1) dan respon tumor terhadap radiasi pada karsinoma nasofaring. Program Pasca-sarjana Universitas Airlangga Surabaya 2001; 18-36.
4. Kwarditawati M. Survival pasien karsinoma laring di bagian THT RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kumpulan naskah KONAS XII PERHATI Semarang 1999; 1279-88.
5. Gilman, A. G., L. S. Goodman, and A. Gilman. (eds.). *Formaldehyde*. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc. 1980.p.971
6. Hawab HM, Nurhidayat Novik, Junaedi II. Peningkatan kandungan selenium dalam seduhan teh daun *S. atropurpurea* (*Scurrulla atropurpurea* BL Danser) oleh fermentasi inokulum *Saccharomyces cervisea*. *Prosiding Lokakarya dan Seminar Nasional Pengembangan dan Pemanfaatan Obat dari Bahan Tumbuhan: 2003 Juni 17-18; Semarang. 2003: 229-37*

7. Fernandez T, Cerda Zolezzi, dkk. Immunobiological features of the galactoside lectin L-Lc isolated from the Argentine mistletoe *Ligaria cuneifolia*. 2003. Available from URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?pubmed&cmd=Display&dopt=pubmedpubmed&from_uid:12576206 . June 17, 2005
8. Ohashi K, Winarno H, Mukai M et al. Indonesian medicinal plants. XXV. Cancer cell invasion inhibitory effects of chemical constituents in the parasitic plant *Scurrula atropurpurea* (Loranthaceae). Chem Pharm. Bull 2003;Vol 51: 343-5
9. Muwarni R. Indonesian tea mistletoe (*Scurrula oortiana*) stem extract increases tumor cell sensitivity to tumour necrosis factor alpha (TNF alpha). Phytotherapy Research. Phytother. Res 2003;17:407-9. Available from URL : <http://www.interscience.wiley.com> June 17, 2005
10. Devehat L, Tomasi S, Fontanel D, Boustie J, Flavonols from *Scurrula ferruginea* Danser (Loranthaceae).2002. Available from URL : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Display&dopt=pubmed&from_uid:12562100
11. Noreen Y, Serrano G, Perera P, Bohlin L. Flavan-3-ols isolated from some medicinal plants inhibiting COX-1 and COX-2 catalyzed prostaglandin biosynthesis. 1998. Available from URL:<http://www.fkogserver.bmc.uu.se/info/p1998.html>. June 17, 2005
12. Ratna DP. Pengaruh *Ganoderma lucidum* dalam menurunkan derajat histopatologi *adenocarcinoma mammae* mencit C3H melalui peningkatan kapasitas ekspresi perforin oleh sel mononuklear. Tesis Magister Biomedik Universitas Diponegoro, 2003
13. Leksomono N, Wiratman W, Rubiyanti NS, Prasetyo A. Perbedaan efek profilaksis dan kuratif *S. atropurpurea* (*Scurrulla atropurpurea*) terhadap gambaran histopatologi dan sebaran sel mononuklear pada kelenjar payudara serta proliferasi limfosit di lien mencit C₃H yang diinokulasi adenokarsinoma mammae. Artikel ilmiah. FK Undip. Januari. 2006. (*unpublished*)
14. Ghozali A, Harijadi. Pewarnaan nucleolar organizer region AgNOR pada perubahan fibrokistik payudara. Berkala ilmu kedokteran.1997.29(2) : 47-51.
15. Prasetyo A, Sulisty H, Amriyatun. Efek benalu teh (*Scurrulla atropurpurea*) terhadap karsinogenesis nasofaring mencit C3H yang terpapar *formaldehyde*. Makalah bebas. Prosiding Konggres Nasional PERHATI-KL XIV. Surabaya Juli 2007
16. Olsen JH, Asnaes S. A Study of verified cancers and the relation occupational exposure to formaldehyde. Br J Ind Med 43 (11).1986.769-74
17. Boysen M et al. The histopathological evaluation on nasal biopsi of occupationally exposed to formaldehyde workers. Br J Ind Med 47 (2).1990. 116-21
18. Green DJ et al. The effect of respirable particles and gaseous formaldehyde on pulmonary physiologic and inflammatory. J Toxicol Environ Health 28 (3).1989. 261-75
19. Edling C et al. The comparison toxicity effect between formaldehyde and wood dust exposure. Br J Ind Med 45 (11). 1998. 761-5
20. Vaughan TL, Stewart Patricia A, Teschke Kay, et al. In Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. Occupational environ med. 2000; 57: 376-84.
21. Martoprawiro SS, Sandhika W, Fauziah D. Aspek patologi tumor THT-KL. Lab/ SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan III Ilmu Penyakit THT-KL dalam perkembangan terkini diagnosis dan penatalaksanaan tumor ganas THT-KL. Surabaya Nopember 2002. 9 – 26.
22. Armstrong RW, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian chinese: Occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. In International journal of epidemiology 2000; 29; 991-8.
23. Robert. KM, et al. Kanker, gen kanker dan faktor pertumbuhan. Biokimia harper, Penerbit buku kedokteran EGC edisi 25 Jakarta 2003: 743-53.
24. Besari I, Sulistyowati E, Ishak M. Kimia organik untuk universitas. Edisi I. Copy right by: CV. Armico Bandung: 1982 : 77-132.
25. Huff J. Sawmill chemicals and carcinogenesis. Environmental health perspectives. Vol 109. No 3. March 2001: 209-11.
26. Roezin A. Food and background of nasopharyngeal cancer patients in Jakarta. Nasopharyngeal cancer. Vol 6. No 4.1997: 249-53.

27. Heritage, PL, Underdown, BJ, Arsenault, AL, Snider, DP, & McDermott, MR. (1997). Comparison of murine nasal-associated lymphoid tissue and Peyer's patches. *Am J Respir Crit Care Med*, 156, 1256-62
28. Kumar V, Cotran, Robbins SL. Neoplasia. In: Basic Pathology. 6th ed. WB Saunders. Philadelphia 1997:133-174
29. Kraus CM, Neszmelyi A, Holly S, Wiedermann B, Nenninger A, Torssell KB, et al. New acetylenes isolated from the bark of *Heisteria acuminata*. 1998. Available from: URL: <http://www.farmacii.uu.se/-farmakog>
30. Padmi TH. Hubungan antara hitung AgNOR dengan grading histologi pada karsinoma duktus infiltratif payudara. Tesis. PPDS-1 Patologi Anatomi FK Undip Semarang. 2002
31. Hargono D. Penelitian aktivitas biologik infusum benalu eh (*Scurrulla atropurpurea*) (bl) danser terhadap aktivitas sistem imun pada mencit. 1998. Available from: URL: http://digilib.litbang.depkes.go.id/go.php?id=jkpkbp_pk-gdl-grey-1998-djoko-139-benalu
32. Asri A. Inhibisi aktivitas proliferasi sel dan perubahan histopatologik epithelial mukosa kolon wistar dengan pemberian perasan seledri. Tesis. PPDS-1 Patologi Anatomi FK Undip Semarang. 2005