

1. PENDAHULUAN

Neoplasma adalah massa abnormal jaringan yang pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkoordinasikan dengan pertumbuhan jaringan normal serta terus demikian walaupun rangsangan yang memicu perubahan tersebut telah berhenti.¹ Sampai saat ini terapi medis yang dilakukan pada kanker di antaranya adalah pembedahan, penyinaran, dan penggunaan obat sitostatik. Adriamycin direkomendasikan sebagai obat kemoterapi pilihan pertama untuk kanker, dengan rerata respon sebesar 22-40%.^{2,3}

Modalitas terapi kanker payudara lainnya yang sedang banyak dikembangkan saat ini adalah imunoterapi yaitu dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh terhadap tumor, yang diharapkan dapat membunuh sel-sel kanker yang tersebar secara sistemik setelah terapi definitif lokal dilakukan. Imunoterapi diharapkan dapat meningkatkan *response rate* dari pemberian kemoterapi.²

Terapi alternatif terhadap kanker menjadi kecenderungan umum pada masyarakat di Indonesia, salah satu tanaman obat tradisional yang sudah banyak digunakan sebagai tanaman obat anti kanker /sitostatika adalah bawang dayak. Bawang dayak sudah digunakan sebagai terapi empiris anti kanker payudara, meskipun efek antikanker dari tanaman obat tersebut belum teruji secara ilmiah.³⁻⁶ Penelitian mengenai analisis pendahuluan metabolit sekunder dari bawang dayak membuktikan bahwa pada umbi bawang dayak mengandung metabolit sekunder yaitu alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, steroid dan tannin,⁵ triterpenoid, antrakuinon, flavonoid dan kumarin,^{6,7} naftokuinon dan turunannya seperti *elecanacine*, *eleutherine*, *aleutherol*, *eleutherinone* yang sangat efektif untuk antikanker.^{4,5}

Penelitian sebelumnya yang dilakukan secara *in vitro* menyebutkan bahwa kandungan triterpenoid,

antrakuinon, flavonoid dan kumarin di dalam bawang dayak memiliki efek supresi terhadap p53 mutan pada sel kanker payudara T47D.⁸ Bawang dayak mengandung antioksidan yang sangat tinggi.^{9,10} *Eleutherine* dan beberapa jenis flavonoid dalam bawang dayak memiliki aktivitas inhibisi terhadap *DNA topoisomerase II*,¹¹ senyawa *fenolik* bawang dayak dapat menghambat reseptor *growth factor* pada sel kanker yang menyebabkan berhentinya siklus sel.¹² Penelitian lain mengenai efek antikanker bawang dayak dilakukan dengan mengukur indeks proliferasi dan indeks apoptosis, didapatkan hasil adanya peningkatan indeks apoptosis dan penurunan indeks proliferasi pada pemberian ekstrak bawang dayak pada sel kanker payudara secara *in vitro* dengan metode *flowcytometri*.¹³

Berdasarkan permasalahan di atas, peneliti ingin membuktikan pengaruh pemberian ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr.) terhadap pertumbuhan neoplasma pada tikus *Sprague-Dawley* yang diinduksi *dimethylbenz (a) antrasene* (DMBA).

2. METODE

Penelitian ini dilakukan secara *in vivo* dengan menggunakan 18 ekor tikus *Sprague Dawley*, betina umur 8-10 minggu, berat badan 200-250 gram setelah aklimatisasi, tidak tampak adanya abnormalitas anatomis. Jenis tikus dipilih karena berkaitan dengan sifatnya yang *hormonal-dependent* sehingga sensitif terhadap rangsang DMBA, juga dapat diamati respon selulernya.¹⁴ Setelah aklimatisasi selama 1 minggu, tikus diinduksi *dimethylbenz (a) antrasene* (DMBA) secara oral, selama 5 kali, dengan jarak waktu antar induksi adalah 3 hari, dengan dosis 20 mg/kgbb/kali. Setelah diinduksi, tikus dikandangan secara bersama. Diberi makan dan minum biasa. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan, yaitu kelompok K, P1 dan P2. Kelompok K adalah kelompok kontrol, dimana tikus

diberi pakan biasa, kelompok P1 adalah kelompok tikus yang diberi adriamycin 5 mg/kgBB/hari pada hari pertama diberikan secara intraperitoneal, kelompok P2 adalah kelompok tikus yang diberi ekstrak bawang dayak 105 mg/kgBB/hari, dosis bawang dayak tersebut merupakan hasil konversi dari dosis lazim pada manusia.¹⁵

Setelah selesai perlakuan, tikus di anaestesi dengan ether selanjutnya diterminasi dengan cara di dislokasi cervical-nya, kemudian diamati pertumbuhan neoplasma pada berbagai organ dalam tubuh hewan coba tersebut yaitu kulit, payudara, kolon, dan hati. Neoplasma yang diamati adalah pertumbuhan nodul yang berukuran minimal 1 cm. Pengamatan dilakukan dengan menghitung jumlah nodul yang tumbuh pada masing-masing tikus dalam setiap kelompok perlakuan, kemudian diambil reratanya.

Data diuji normalitas data, dengan uji Saphiro Wilk. Untuk menguji perbedaan rerata jumlah neoplasma antar kelompok perlakuan, apabila distribusi normal digunakan uji parametrik *One-way ANOVA* dilanjutkan dengan *Post Hoc Test*. Batas derajat kemaknaan $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Analisa data dilakukan dengan software SPSS Ver. 21.0 for Windows.

3. HASIL PENELITIAN

Pada akhir penelitian tidak ada tikus yang mati. Hasil penghitungan jumlah neoplasma yang tumbuh dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Rerata jumlah neoplasma

	K	P1	P2	P
Kulit	2,83	0,5	0,83	0,002
Payudara	3,33	1,167	1,5	0,005
Kolon	4,5	0,83	1,33	0,000
Hati	2,67	1	1,167	0,036

Dari hasil pengamatan rerata jumlah nodul neoplasma hewan coba pada masing-masing kelompok perlakuan, didapatkan hasil bahwa pada kelompok kontrol dimana tikus hanya mendapat pakan dan minum biasa didapatkan hasil rerata pertumbuhan neoplasma paling tinggi dibandingkan kelompok perlakuan P1 (mendapat adriamycin) dan kelompok P2 (diberi ekstrak bawang dayak). Sedangkan kelompok P1 didapatkan rerata pertumbuhan neoplasma yang terendah, baik pada pertumbuhan neoplasma di kulit, payudara, kolon maupun hati.

Pada kelompok kontrol, didapatkan rerata pertumbuhan neoplasma tertinggi ada pada organ kolon, sedangkan pertumbuhan neoplasma terendah ada pada organ hati. Pada kelompok P1, didapatkan rerata pertumbuhan neoplasma tertinggi ada pada organ payudara, sedangkan pertumbuhan neoplasma terendah ada pada organ kulit. Pada kelompok P2, didapatkan rerata pertumbuhan neoplasma tertinggi ada pada organ payudara, sedangkan pertumbuhan neoplasma terendah ada pada organ kulit.

Dari uji normalitas data menggunakan uji Saphiro Wilk didapatkan hasil distribusi data normal, sehingga peneliti melanjutkan dengan uji One Way Anova untuk menguji perbedaan pertumbuhan neoplasma antar kelompok perlakuan. Hasil uji One Way Anova didapatkan hasil pertumbuhan neoplasma kulit antar kelompok perlakuan adalah berbeda bermakna dengan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$). Pertumbuhan neoplasma payudara antar kelompok perlakuan adalah berbeda bermakna dengan nilai $p = 0,005$ ($p < 0,05$). Pertumbuhan neoplasma kolon antar kelompok perlakuan adalah berbeda bermakna dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Pertumbuhan neoplasma hati antar kelompok perlakuan adalah berbeda bermakna dengan nilai $p = 0,036$ ($p < 0,05$).

4. DISKUSI

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus galur *Sprague-dawley* yang sesuai dengan kriteria pemilihan sampel. Pada akhir penelitian tidak ada tikus yang mati. Data jumlah neoplasma yang diperoleh berdistribusi normal. Berdasarkan data statistika jumlah neoplasma menunjukkan bahwa rerata jumlah neoplasma tertinggi terdapat pada kelompok kontrol, baik neoplasma di organ kulit, payudara, kolon maupun hati, sedangkan rerata terendah terdapat pada kelompok P1, dimana hewan coba mendapat adriamycin, baik neoplasma di organ kulit, payudara, kolon maupun hati.

Hasil analisa statistika dengan *Uji One Way Anova* untuk menguji perbedaan rerata jumlah neoplasma antar kelompok, menunjukkan bahwa didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) baik pada kulit, payudara, kolon maupun hati. Hasil yang berbeda bermakna menunjukkan bahwa pemberian adriamycin pada kelompok perlakuan P1 maupun ekstrak bawang dayak pada kelompok perlakuan P2 dapat menghambat pertumbuhan neoplasma di semua organ, baik kulit, payudara, kolon maupun hati.

Tetapi dari hasil uji *Post Hoc* didapatkan hasil bahwa perbedaan bermakna hanya terjadi antara kelompok kontrol dan P1, dan antara kelompok kontrol dan P2, sedangkan antara kelompok P1 dan P2 didapatkan hasil tidak berbeda bermakna secara statistika. Hasil yang tidak bermakna tersebut berarti bahwa ekstrak bawang dayak dapat menghambat pertumbuhan neoplasma sama baiknya dengan kemoterapi adriamycin.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, yang menyebutkan bahwa ekstrak bawang dayak dapat menghambat siklus sel.^{12,13} Penelitian Yusni menyebutkan bahwa fraksi etanolik ekstrak bawang dayak mempunyai efek sitotoksi terhadap sel

karsinoma kolon HT29 secara *in vitro*, didapatkan efek penekanan ekspresi *p53* mutan ekstrak bawang dayak sama baiknya dengan *5-fluorouracil*.¹² Kandungan triterpenoid, antrakuinon, flavonoid dan kumarin di dalam bawang dayak memiliki efek supresi terhadap *p53* mutan. Senyawa *fenolik* yang terkandung dalam bawang dayak mempunyai efek menghambat reseptor *growth factor* pada sel kanker, sehingga sinyal proliferasi menjadi terhenti. Hasil akhirnya adalah berhentinya pertumbuhan neoplasma. Selain itu, proses *repair* pada DNA yang rusak dapat terjadi, dengan hasil akhir proliferasi neoplasma dapat terhambat. Hal ini dapat terjadi karena ketika ada DNA yang rusak, *p53* akan teraktivasi yang selanjutnya akan mengaktivasi *p21* yang merupakan inhibitor terhadap CDK, sehingga fosforilasi tidak terjadi, dan siklus sel akan berhenti pada fase G1.¹²

Penelitian Adnyana menyebutkan bahwa eleutherine dan isoeleutherine yang terkandung dalam bawang dayak memiliki aktivitas antitumor yang poten melawan HT-1080 cell-line⁶, tetapi berdasarkan penelitian Amelia, eleutherine dan isoeleutherine tidak dapat menghambat *human estrogen receptor alpha*.^{10,16} Eleutherinol adalah komponen dari bawang dayak yang paling poten dalam menghambat *estrogen receptor alpha*.¹⁶ Golongan flavonoid yang terkandung dalam bawang dayak dapat menghambat proliferasi sel kanker. Flavonoid dapat memodulasi estrogen receptor Alpha.¹⁷

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Pemberian ekstrak bawang dayak dapat menghambat pertumbuhan neoplasma, yang ditunjukkan dengan ada perbedaan yang bermakna dalam hal rerata jumlah neoplasma antar kelompok perlakuan. Efek antitumor bawang dayak sama baiknya dengan kemoterapi adriamycin dalam hal menghambat pertumbuhan neoplasma, yang ditunjukkan dengan tidak adanya

perbedaan bermakna dalam hal rerata jumlah neoplama antara kelompok yang diberi adriamycin dan kelompok yang diberi ekstrak bawang dayak

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan serial dosis, serial waktu perlakuan dan penggunaan ekstrak senyawa murni yang bersifat antiproliferasi tinggi, sehingga diharapkan bisa diketahui senyawa aktif bawang dayak yang memiliki efek anti kanker.

REFERENSI

1. Wahidin, M. Situasi Penyakit Kanker. Jakarta : Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015:1-3
2. Riwanto I, Budijitno S, Dharmana E. Effect of Phaleria Macrocarpa Supplementation on Apoptosis and Tumor Growth of C3H Mice With Breast Cancer Under Treatment With Adriamycin–Cyclophosphamide. International Surgery 96. 2011:164–170.
3. Ashariati, A. Pengelolaan Medik Penderita Kanker, dalam: Basic Science of Oncology, Pertemuan Ilmiah Berkala Proyek trigonum Plus XVIII, SMF Ilmu Bedah FK Unair-RSU Dr. Soetomo, Surabaya. 2005 : 78-85
4. Febrinda, A.E., Astawan, M., Wresdiyati, T., Yuliana, N.D. Kapasitas Antioksidan Dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Antioxidant And Alpha-Glucosidase Inhibitory Properties Of Bawang Dayak Bulb Extracts*). Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan 24 (2). 2013:161-167
5. Galingging, R.Y. Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) sebagai Tanaman Obat Multifungsi. 2007 : 207-208
6. Adnyana, I.K., Sukrasno, Kusmardiyani, S. Anti Tumor and Immunostmulant Activities of *Eleutherine Americana* Exctract and Isolation of Its Active Components. ITB. Contribution to the Nation Competitiveness. 2013:66-69
7. Aulia, Nuniek. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L), Merr) terhadap *Shigella Dysenteriae* dan *Escheria coli* [Tesis]. Yogyakarta : UII. 2003 : 1-64
8. Sudharmawan IH. Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik Dan Petroleum Eter Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L), Merr) Terhadap Ekspresi P53 Mutan Galur Sel Kanker Payudara T47d [Tesis]. Surakarta : Universitas Sebelas Maret. 2009:3-73
9. Pratiwi, D., Wahdaningsih, S., Isnindar. The Test of Antioxidant Activity from Bawang Mekah Leaves (*Eleutherine Americana* Merr.) Using DPPH (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl) Method. Traditional Medicine Journal. 18(1). 2013 : 9-16
10. Hidayah, AS., Mulkiya K, Purwanti. Uji Aktivitas Antioksidan Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* Merr.). Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba. 2015 : 397-404
11. Baikar, S., Malpathak, N. Secondary metabolites as DNA topoisomerase inhibitors: A new era towards designing of anticancer drugs. Pharmacognosy Review 4(7). 2010 : 12-26
12. Yusni, MA. Perbedaan Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* L. Merr) dengan 5-Fluorouracil terhadap Penghambatan Pertumbuhan Galur Sel Karsinoma Kolon HT29 dan Ekspresi p53 Mutan [Tesis]. Surakarta : Universitas Sebelas Maret. 2008 : 1-78
13. Fitri Y, Rosidah, Suwarso E. Effects of Inhibition Cell Cycle and Apoptosis of Sabrang Onion extract (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) on Breast Cancer Cells. International Journal of Pharmacology Technology Research 6(4). 2014 : 1392-1396
14. Direck, W.G.E., Van Gelder, M., La.,ertsma, A.A., Molthoff, C. A new rat model of human breast

cancer for evaluating efficacy of new anti-cancer agents in vivo. *Cancer Biology and Therapy* 7 (4). 2008 : 532-537

15. Utami, P., Puspitanisngtyas, D.E. The Miracle of Herbs. Jakarta : Agro Media Pustaka. 2013 :18-23
16. Amelia, T., Pratiwi, D., Romsiah, Tjahjono, D.H. *In Silico* Study of The Component of *Eleutherine americana* MERR. on Human Estrogen Reseptor Alpha as Potential Anti-Breast Cancer. 3rd International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-3). 2015:6-15
17. Mardiyarningsih, Ismiyati. Aktivitas Sitotoksik ekstrak Etanol Daun Alpukat pada Sel Kanker Leher Rahim HeLa. *Traditional Medicine Journal*. 19 (1). 2014 : 24-28