

PENGOBATAN PENYAKIT TUMOR MAMMAE MELALUI OPERASI (MASTEKTOMI DAN OVARIOHISTEREKTOMI) DAN KOMBINASINYA (TANAMAN HERBAL) PADA HEWAN

(THERAPY OF MAMMAE TUMOR USING SURGERY (MASTECTOMY AND OVARIOHISTEREKTOMI) AND COMBINATION WITH (HERBAL PLANT) OF THE ANIMAL)

Gunanti S^{1*}, Bambang Pontjo Priosoeryanto¹, Ietje Wientarsih¹, Ros Sumarny²

ABSTRACT

Tumor or neoplasm can be meant as a abnormal and uncontrol growth of the transformation tissue or the change of one or main location of the body. This degenerative disease is one of the diseases in the animal pet especially dog and cat. Generally this tumor diseases can be used with therapy using surgery and usually will relapse after six months. From our previous research had succeeded to examp by using activity in vitro antiproliverati from extract plant (nusa indah, blustru and temu putih) combined with recombinant interferon dog (rCaIFN). The above phenomenon indicate a new hope to make a therapy for tumor disease, especially for dog and cat and may be in the future can be used for human. In this research we used 21 female rabbits and divided into 7 treatment groups, consisted of 3 rabbits ie : group A. negative control; B. surgery, preventive and curative curcumine; C. positive control; D. positive control and surgery; E. surgery and preventive zedoaria capsul; F. surgery , preventive and curative zedoaria capsule and G. surgery and curative zedoaria capsule . Induction with carcinogen (MNU) treated every weeks during 3 weeks. Surgery is executed in the 5 weeks and giving capsule zedoaria is executed every day for 4 weeks (preventive or curative) and 8 weeks (preventive and curative). Result of the research indicated that mammae tumor has been made successfully by MNU (n-metil-n-nitrosuria) induction to rabbit and capsule zedoaria and it has been treated by doing surgery therapy (mastectomy and ovariohisterektomy). Also decombination of zedoaria capsule. The result of the research indicated lindrance of tumorigenesis to the group which is given by zedoaria capsule. From the clinical picture shows that zedoaria capsule does not give negative effect to clinical picture (temperature, respiratory frequency and heart rate)/ still normal to all the groups. Tumor induction with (MNO) at mammary gland will occur allergic reaction inflammatory which is the beginning of tumor mechanism which is marked by total leucosit, neutrofil, eosinofil, and basofil increase. Tumor therapy with surgery (masektomi and ovariohisterektomi) and the combination with rimpang Temu Putih capsule can decrease the number of leucosit, neutrofil and limfosit but only a little affect monosit number, although statistically it does not show real difference.

Keywords : *Curcuma zedoaria*, mastektomi, n-metil-n-nitrosuria, ovariohisterektomi, tumor mammae.

ABSTRAK

Tumor atau neoplasma dapat diartikan sebagai suatu pertumbuhan abnormal dan tidak terkontrol jaringan yang mengalami transformasi atau perubahan pada satu atau lebih tempat utama dalam tubuh inang. Penyakit degeneratif ini merupakan salah satu penyakit pada hewan piara, khususnya anjing dan kucing yang sering ditemui di lapangan. Pada umumnya penyakit tumor ini diobati dengan cara operasi dan biasanya akan muncul kembali setelah lebih dari 6 bulan. Penelitian terdahulu (Hibah Bersaing XI tahun 2003–2004) telah berhasil menguji secara *in vitro* aktivitas antiproliferasi ekstrak tanaman (nusa indah, blustru dan temu putih) yang dikombinasi dengan rekombinan interferon anjing (rCaIFN). Fenomena di atas meng-indikasikan suatu harapan baru bagi penanganan dan pengobatan penyakit tumor, khususnya pada hewan anjing dan kucing yang juga dapat diterapkan nantinya pada manusia. Dalam penelitian ini digunakan 21 ekor kelinci betina yang dibagi ke dalam 7 kelompok per-lakuan yang masing-masing terdiri atas 3 ekor kelinci, yaitu A.kelompok kontrol

¹) Dep. Klinik Reproduksi Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor.

²) Bagian Farmakologi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila Jakarta.

* Penulis korespondensi : bedah_fkhipb@yahoo.com

negatif, B. operasi, preventif dan kuratif curcumin, C. kontrol positif, D. Kontrol positif dan Operasi, E. Operasi, preventif kapsul rimpang temu putih, F. Operasi, Preventif dan kuratif kapsul rimpang temu putih, dan G. Operasi dan kuratif kapsul rimpang temu putih. Induksi dengan karsinogen (MNU) dilakukan setiap minggu selama 3 minggu. Operasi dilakukan pada minggu

kelima. Pemberian kapsul rimpang temu putih dilakukan setiap hari selama 4 minggu (preventif atau kuratif) dan 8 minggu (preventif dan kuratif). Hasil penelitian menunjukkan bahwa telah berhasil dibuat tumor mammae dengan zat induksan MNU (N-metil-N-nitrosourea) pada kelinci dan pembuatan ekstrak Temu Putih (*Curcuma zedoaria*) dalam bentuk kapsul (siap saji) dan telah dilakukan pengobatan dengan terapi operasi (mastektomi dan ovariohisterektomi serta kombinasi kapsul temu putih. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penghambatan tumorigenesis pada kelompok yang di-beri kapsul rimpang temu putih. Dari gambaran klinis menunjukkan bahwa kapsul rimpang temu putih tidak memberikan pengaruh negatif terhadap gambaran klinis (temperatur tubuh, frekuensi napas dan nadi/ masih dalam skala normal) pada semua kelompok. Penginduksian tumor dengan n-metil-n-nitrosourea (MNU) pada kelenjar mammae akan menimbulkan reaksi alergi dan peradangan, yang merupakan awal mekanisme pembentukan tumor yang ditandai dengan peningkatan leukosit total, neutrofil, eosinofil, dan basofil. Terapi tumor dengan operasi (mastektomi dan ovariohisterektomi) dan kombinasi dengan kapsul rimpang temu putih mampu menurunkan jumlah leukosit, neutrofil, dan limfosit, akan tetapi sedikit mempengaruhi jumlah monosit walaupun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang nyata ($P > 0,05$).

Kata kunci : *Curcuma zedoaria*, mastektomi, n-metil-n-nitrosourea, ovariohisterektomi, tumor mammae.

PENDAHULUAN

Persentasi kejadian penyakit tumor pada hewan, terutama anjing, cukup tinggi. Hingga saat ini, penang-gulangan penyakit tumor umumnya dilakukan dengan tindakan operasi, penggunaan radiasi, kemoterapi. Sistem pengobatan dengan kemoterapi dan radiasi memiliki beberapa kelemahan, antara lain karena sifat toksiknya dapat menurunkan fungsi fisiologis organ-organ tubuh lainnya.

Penyakit tumor atau neoplasma merupakan salah satu masalah dalam dunia medis yang sangat penting untuk segera ditangani. Penyebab tumor sangat bervariasi dan sangat kompleks sehingga dalam penanganannya pun sangat sulit, apalagi biasanya hewan yang terkena penyakit ini dibawa ke dokter hewan setelah stadium lanjut.

Pada umumnya penyakit tumor ini diobati dengan cara operasi (mastektomi) dan biasanya akan muncul kembali setelah lebih dari 6 bulan. Penelitian terdahulu (Hibah Bersaing XI tahun 2003–2004) telah berhasil menguji secara *in vitro* aktivitas antiproliferasi dari ekstrak tanaman (nusa indah, blustru dan temu putih) yang dikombinasi dengan rekombinan interferon anjing (rCaIFN) dengan menggunakan sel lestari tumor K-569 dan MCM-B2. Tampak bahwa kombinasi ekstrak ketiga tanaman terpilih (nusa indah, blustru, dan temu putih) dengan rCaIFN memiliki aktivitas yang sinergis dalam menghambat pro-liferasi sel tumor secara *in vitro*. Fenomena di atas mengindikasikan suatu harapan baru bagi penanganan dan pengobatan penyakit tumor, khususnya pada hewan anjing/ kucing yang juga dapat diterapkan nantinya ke manusia.

Hal inilah yang mendorong kami untuk melanjutkan penelitian langsung ke hewan coba, mengingat sering munculnya kembali penyakit tumor

setelah pengobatan melalui operasi (metode Mastektomi). Dalam upaya penanganan penyakit tumor ini maka perlu dilakukan pengobatan melalui beberapa cara, yaitu dengan operasi saja (Mastektomi dan Ovariohisterektomi), serta kombinasi ekstrak tanaman (*herbal medicine*) dengan operasi (Mastektomi dan Ovariohisterektomi) baik yang bersifat preventif maupun kuratif. Dengan memanfaatkan bahan-bahan yang berasal dari tanaman maupun kombinasi operasi secara maksimal akan menghasilkan potensi yang lebih baik untuk mengatasi penyakit tumor.

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki kekayaan alam yang sangat besar, termasuk di dalamnya adalah berbagai tanaman obat. Badan POM Depkres RI mengindikasikan bahwa dari sekitar 326 perusahaan di Indonesia yang bergerak dalam bidang farmasi, kosmetik, dan makanan menggunakan 180 jenis tanaman. Jumlah total bahan baku yang digunakan kurang lebih sebanyak 6.223 ton. Badan POM juga mencatat bahwa terdapat 45 jenis obat yang sangat penting yang digunakan di Amerika berasal dari tanaman dan ternyata 18 jenis di antaranya berasal dari Indonesia. Tampak bahwa kecenderungan penggunaan bahan asal tanaman saat ini terus meningkat seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang menjungnya. Penelitian kami terdahulu (Harran *et al.*, 2001; Priosoeryanto *et al.*, 2001; Tumilisar *et al.*, 2001) juga memperlihatkan bahwa beberapa ekstrak tanaman mempunyai aktifitas antitumor dengan cara menghambat proliferasi sel tumor secara *in vitro*.

Hal ini memberikan harapan baru akan keberhasilan strategi cara pengobatan penyakit tumor selain dengan operasi juga dapat dilakukan pengobatan dengan kombinasi ekstrak tanaman (*herbal medicine*) secara *in vivo* pada hewan coba. Pencarian alternatif pendekatan penanggulangan-

penyakit tumor dengan operasi dan kombinasi bahan asal tanaman diharapkan akan memberikan hasil yang optimal.. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam usaha pencegahan dan pengobatan penyakit tumor baik pada hewan piara dan juga pada manusia.

BAHAN DAN METODE

Fraksinasi Ekstrak Tanaman Temu Putih (*Curcuma zedoaria*)

Ekstraksi bahan asal tanaman temu putih yang memiliki potensi antiproliferasi dan penghambatan pembentukan koloni sel tumor dilakukan menggunakan cara dan hasil yang telah kami peroleh dalam penelitian sebelumnya (Harran *et al.*, 2001; Priosoeryanto *et al.*, 2001; Tumilisar *et al.*, 2001; Gunanti *et al.*, 2004). Bahan-bahan asal tanaman yang digunakan adalah Temu putih (*Curcuma zedoaria*) (Murwanti, 2002). Bahan tanaman terpilih dikeringkan, kemudian dihaluskan dan dilanjutkan dengan proses maserasi atau perendaman dengan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10. Maserasi dilakukan selama 2x24 jam. Maserat dipisahkan dan proses diulangi 2 kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama dan penampungan dilakukan setiap 24 jam. Maserat ditampung dan dikumpulkan serta dilanjutkan dengan proses pemekatan dengan menggunakan rotari evaporator (penguap putar) sampai diperoleh ekstrak kental (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2004).

Kapsul Ekstrak Tanaman Temu Putih (*Curcuma zedoaria*)

Ekstrak kental yang telah diperoleh, kemudian di-tambah dengan alkohol sampai menjadi setengah cair, kemudian ditambahkan bahan pengering aerosil dan glukosa dengan jumlah yang telah diperhitungkan sampai menjadi serbuk. Serbuk yang sudah kering dimasukkan kedalam kapsul.

Pembuatan Sel Tumor pada Hewan Coba (Kelinci) Secara *in vivo*

Pembuatan tumor pada hewan coba secara *in vivo* dilakukan dengan menggunakan hewan coba kelinci. Zat induksan yang digunakan adalah MNU (N-metil-N-nitrosourea). Zat tersebut diberikan secara intra mamari dengan doses 50µg kg⁻¹ bobot badan. Pemberian dilakukan selama tiga kali dengan selang

waktu satu minggu. (Patricia, *et al.*, 2002). Pengamatan secara klinis dan laboratorium (pemeriksaan darah) dilakukan setiap satu minggu sekali yaitu saat sebelum diberi induksan, selama tumor berkembang (satu bulan) dan setelah pengambilan tumor (mastektomi dan ovariohisterektomi). Preparat histo-patologi diambil pada saat dilakukan operasi mastektomi, yaitu selama satu bulan setelah saat induksi dengan induksan (MNU).

Strategi Pengobatan Sel Tumor

Strategi pengobatan sel tumor dilakukan dengan tiga metode yaitu: metode operasi (Morgan, 1988; Plessis, 1976), kombinasi kapsul ekstrak tanaman dengan operasi baik yang bersifat preventif dan kuratif, serta kombinasi kapsul ekstrak tanaman dengan operasi yang bersifat kuratif saja. Operasi mastektomi dilakukan setelah hewan dibius yaitu dengan kombinasi Xylazine HCl 2 % dengan dosis 2mg per kg bobot badan dengan ketamine HCl dengan doses 35mg per kg bobot badan, diaplikasikan secara intra muskular. Penyayatan tumor dilakukan secara elip melingkari tumornya, dipreparasi dari jaringan sekitar, kemudian tumor diambil. Terakhir dijahit dengan cat gut ukuran 4/0 untuk jaringan dalam dan kulit dengan menggunakan benang silk ukuran 3/0. Untuk operasi ovario-histerektomi dilakukan dengan pengangkatan ovarium dan uterus melalui laparotomi medianus posterior. Aponeurose muskulus dan peritonium dijahit dengan benang cat gut ukuran 4/0 dan jaringan kulit dijahit dengan benang silk ukuran 3/0. Hewan dipelihara dan diberi antibiotik ampi-cillin dengan dosis 20mg per kg berat badan selama lima hari. Pada hari ketujuh jahitan kulit dibuka. Pengobatan secara kuratif dengan kapsul ekstrak temu putih dilakukan setiap hari selama satu bulan sedang pengobatan dengan preventif dan kuratif dilakukan sebulan selama menderita tumor dan sebulan setelah pengobatan tumor melalui operasi dengan dosis 250mg per kg bobot badan.

Teknik Histopatologi

Jaringan tumor asal hewan penderita tumor mammae pada kelinci difiksasi dalam larutan 10% netral buffer formalin (NBF). Jaringan didehidrasi menggunakan larutan alkohol dengan konsentrasi bertingkat, diblok dengan parafin dan dipotong setebal 4µm menggunakan mikrotom. Pewarna umum hematoxilin Eosin digunakan untuk

mengamati histologik dengan menggunakan mikroskop cahaya.

Parameter yang Diamati

Keberhasilan strategi pengobatan penyakit tumor melalui operasi (mastektomi dan ovariohisterektomi) serta kombinasi dengan kapsul ekstrak tanaman rimpang temu putih baik secara preventif dan kuratif diukur dengan melihat parameter contoh darah berupa konsentrasi leukosit, diferensiasi leukosit (konsentrasi neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit, monosit). Gambaran klinis seperti frekuensi napas, frekuensi nadi, dan suhu tubuh serta gambaran histopatologi

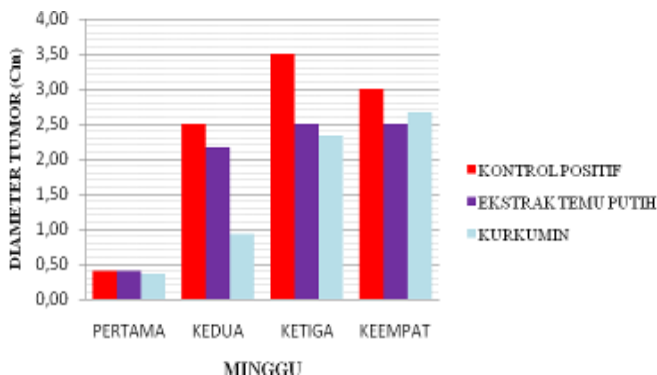
Analisa Data

Semua data kuantitatif diuji menggunakan uji statistik analisis sidik ragam, data kualitatif dideskripsi-kan secara naratif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

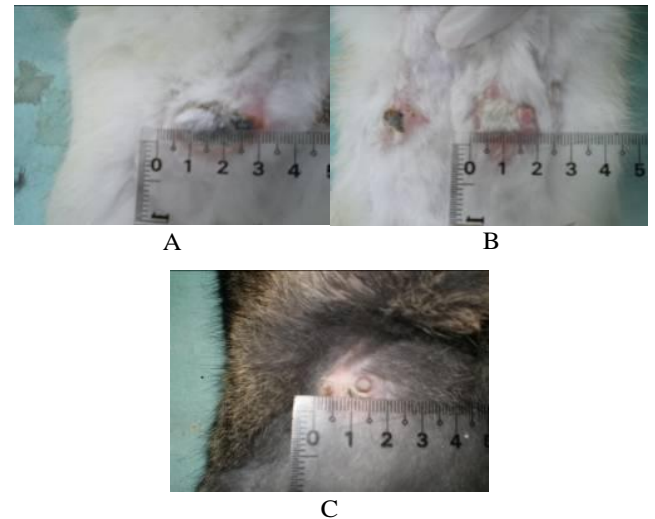
Diameter kelenjar mammary yang digunakan sebagai indikator adanya tumor pada kelompok kontrol positif tumor mengalami peningkatan dibandingkan dengan ke-lompok yang diberi curcumin dan kapsul temu putih (Gambar 1 dan 2).

Efek tumor yang muncul pada kelompok kontrol positif tumor dapat dijadikan acuan untuk mengetahui adanya penghambatan yang terjadi pada kelompok yang diberi perlakuan dengan pemberian kapsul ekstrak etanol rimpang temu putih maupun dengan pemberian curcumin.



Gambar 1. Perbandingan rata-rata diameter kelenjar mammary kelinci setelah diinduksi MNU tanpa dan dengan temu putih atau curcumin setiap minggu

Rataan diameter kelenjar mammary kelinci yang terukur setiap minggu yaitu minggu pertama sebelum di-lakukan penginduksian, minggu kedua setelah induksi pertama, minggu ketiga setelah dilakukan induksi kedua, dan minggu keempat setelah induksi ketiga disajikan pada gambar 1.



Gambar 2. Diameter kelenjar mammary kelinci yang diinduksi *n-metil-n-nitrosourea (MNU)* setelah empat minggu.(A), kontrol positif, (B), terapi dengan kapsul ekstrak temu putih (C). terapi dengan curcumin.

Penghambatan pembentukan tumor dapat dilihat pada kelompok yang diterapi dengan curcumin maupun temu putih. Diameter kelenjar mammary yang terukur memiliki rata-rata yang lebih kecil daripada kelompok yang tidak diberi terapi apa pun. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, curcumin memiliki efek penghambatan pembentukan tumor (Murwanti *et al.*, 2002). Curcumin mampu menekan proliferasi sel kanker melalui mekanisme menginduksi apoptosis, menghambat enzim prostaglandin sintetase, biosintesis leukotrien, dan menghambat kerja enzim arakidonat 5-lipooksigenase (Murwanti *et al.*, 2002). Minyak atsiri curcumin yang terdiri atas monoterpen dan seskuiterpen menunjukkan efek antiinflamasi. Komponen terbesar dari rimpang temu putih, yaitu minyak atsiri mempunyai efek antiinflamasi yang berhubungan dengan efek antioksidan (Murwanti *et al.*, 2002).

Sebagai antikanker, pertama-tama curcumin dikaitkan dengan aktivitasnya sebagai anti-inflamasi yaitu sebagai inhibitor enzim cyclooxygenase, enzim yang mengkatalisis sintesis prostanoide dari asam arakidonat (Meiyanto, 2008).

Kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih mengandung curcuminoid, minyak atsiri dan polisakarida. Curcuminoid meliputi curcumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin, dan 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on.

Pemeriksaan Gejala Klinis

Pemeriksaan klinis dilakukan setiap minggu selama sembilan minggu perlakuan. Pemeriksaan klinis yang dilakukan meliputi pemeriksaan temperatur tubuh, frekuensi jantung, dan frekuensi napas. Secara umum hasil pemeriksaan gejala klinis tidak ada perbedaan yang nyata dan masih dalam skala normal, walaupun ada sedikit variasi terutama selama penginduksian dengan MNU terjadi peningkatan. Pemberian MNU menyebabkan reaksi peradangan pada kelenjar mammae. Menurut Cuningham (2002) sebagai respons terhadap adanya peradangan, yaitu sekresi kortisol yang akan meningkatkan frekuensi jantung, napas dan temperatur.

Temperatur Tubuh

Temperatur tubuh hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Rataan pengamatan suhu tubuh sebelum dan sesudah operasi

Perlakuan	Temperatur tubuh sebelum Operasi	Temperatur tubuh sesudah Operasi
A	39,47 ± 0,24 ^a	39,43 ± 0,18 ^a
B	39,41 ± 0,57 ^a	39,38 ± 0,15 ^a
C	39,25 ± 0,68 ^a	39,31 ± 0,21 ^a
D	39,39 ± 0,50 ^a	39,87 ± 0,03 ^b
E	39,57 ± 0,14 ^a	39,23 ± 0,57 ^a
F	39,60 ± 0,47 ^a	39,22 ± 0,20 ^a
G	39,15 ± 0,28 ^a	39,38 ± 0,19 ^a

Keterangan: *Superscript* (^{a,b}) pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata (P<0.05).

Jantung

Frekuensi jantung hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel 2.

Pemeriksaan Darah

Pengamatan selama penelitian menunjukkan bahwa jumlah dan diferensiasi leukosit pada kelinci perlakuan tidak berbeda nyata, kecuali pada beberapa kelompok perlakuan pada variabel tertentu.

Tabel 2. Rataan pengamatan frekuensi jantung tubuh sebelum dan sesudah operasi

Perlakuan	Frek Jantung Pre Operasi	Frek. Jantung Post Operasi
A	52.00± 15.69 ^a	57.67± 11.84 ^a
B	81.60± 8.19 ^b	65.67± 15.06 ^{ab}
C	80.27± 14.98 ^b	66.33± 9.13 ^{ab}
D	88.13± 26.43 ^b	93.50± 31.57 ^b
E	73.33± 12.04 ^{ab}	72.00± 8.07 ^{ab}
F	83.87± 16.20 ^b	76.50± 5.74 ^{ab}
G	85.47± 32.68 ^b	74.17± 37.40 ^{ab}

Keterangan: *Superscript* (^{a,b,c}) pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata (P<0.05).

Frekuensi Nafas

Frekuensi nafas hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Rataan pengamatan frekuensi nafas tubuh sebelum dan sesudah operasi

Perlakuan	Frek nafas pre operasi	Frek nafas post operasi
A	30.07± 3.84 ^a	30.83± 3.32 ^a
B	34.67± 2.44 ^{ab}	33.83± 6.79 ^a
C	34.60± 5.11 ^{ab}	32.42± 3.07 ^a
D	47.47± 4.99 ^c	39.67± 11.93 ^a
E	34.60± 3.04 ^{ab}	32.42± 2.89 ^a
F	36.93± 2.75 ^b	31.92± 3.37 ^a
G	47.67± 8.12 ^c	38.25± 13.98 ^a

Keterangan: *Superscript* (^{a,b,c}) pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata (P<0.05).

Jumlah Total Leukosit

Tabel 4 memperlihatkan bahwa secara umum jumlah leukosit total sebelum operasi pada kelinci yang diinduksi dengan zat karsinogen mengalami kenaikan, walaupun kenaikan tersebut tidak berbeda nyata (P>0,05) dan masih berada dalam kisaran normal (6.300–10.060µl⁻¹). Kenaikan jumlah leukosit ini dimungkinkan terjadi karena adanya reaksi peradangan akibat induksi tumor. Secara umum, jumlah leukosit setelah operasi mengalami penurunan walaupun secara statistik, jumlah leukosit sebelum dan setelah operasi tidak berbeda nyata (P>0.05), kecuali pada kelompok yang diberi kapsul temu putih (berbeda nyata pada P<0.05). Penurunan jumlah leukosit yang signifikan pada kelompok kemungkinan disebabkan karena tumor sudah diambil dan pemberian kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu

putih. Temu putih merupakan tanaman yang mempunyai aktivitas antiinflamasi (Sumarny, 2006).

Tabel 4. Rataan jumlah leukosit kelinci sebelum dan setelah operasi dengan kelompok perlakuan yang berbeda (sel.µ¹)

Perlakuan	Waktu perlakuan	
	Sebelum operasi (minggu 1-5)	Setelah operasi (minggu 6-9)
A*	3900.0000 ± 1656.0495 ^a	5312.5000 ± 2292.6885 ^a
B	5370.0000 ± 1145.9245 ^a	4816.6667 ± 1867.7080 ^a
C*	4096.6667 ± 1600.2753 ^a	4120.8333 ± 945.6739 ^a
D	5106.6667 ± 1586.5356 ^a	4462.5000 ± 1337.7602 ^a
E	4520.0000 ± 1725.3157 ^a	3104.1667 ± 2542.7668 ^b
F	3816.6667 ± 1749.5578 ^a	2408.3333 ± 1830.9006 ^b
G	7406.6667 ± 4214.1711 ^a	2312.5000 ± 1801.2780 ^b

Keterangan: *Superscript* yang sama pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak nyata (P>0.05). (*) menunjukkan kelompok yang tidak dioperasi. A (normal, tanpa perlakuan); B (tumor + operasi + curcumin sebelum/setelah operasi); C (tumor); D (tumor + operasi); E (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih sebelum operasi (preventif); F (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih sebelum/setelah operasi (preventif/kuratif); G (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih setelah operasi (kuratif).

Diferensiasi Leukosit

Neutrofil (Heterofil)

Dari hasil pemeriksaan yang dilakukan terhadap jumlah dan diferensiasi leukosit kelinci pada setiap kelompok perlakuan diperoleh nilai rata-rata jumlah neutrofil sebelum operasi dan setelah operasi seperti terlihat pada Tabel 5.

Selama induksi tumor (sebelum operasi), jumlah neutrofil pada setiap kelompok perlakuan meningkat walaupun masih dalam kisaran normal. Peningkatan ini kemungkinan disebabkan oleh adanya proses peradangan karena penginduksian tumor. Secara umum, jumlah neutrofil setelah operasi mengalami penurunan.

Penurunan jumlah neutrofil setelah operasi sejalan dengan penurunan jumlah leukosit setelah operasi karena secara umum penurunan jumlah neutrofil dalam sirkulasi didahului dengan terjadinya penurunan jumlah leukosit yang bersirkulasi.

Eosinofil

Jumlah eosinofil mengalami peningkatan sebelum operasi dan mengalami penurunan setelah operasi. Eosinofil merupakan sel darah putih yang berperan dalam reaksi alergi atau hipersensitivitas anafilaktik (Vansteenhout 2006). Peningkatan jumlah eosinofil sebelum operasi diduga karena adanya reaksi alergi pada kelinci sebagai akibat dari penginduksian n-metil-n-nitrosourea (MNU) pada kelenjar mammary dan tumorigenesis (pembentukan tumor) yang terjadi, kecuali pada kelompok yang diberi kapsul rimpang temu putih. Kapsul rimpang temu putih akan menghambat tumorigenesis dan menekan reaksi alergi. Nilai rata-rata jumlah eosinofil sebelum operasi dan setelah operasi terlihat pada Tabel 6.

Tabel 5. Rataan jumlah neutrofil (heterofil) kelinci sebelum dan setelah operasi dengan kelompok perlakuan yang berbeda (sel.µl⁻¹)

Perlakuan	Waktu perlakuan	
	Sebelum operasi (minggu 1-5)	Setelah operasi (minggu 6-9)
A*	1351.8333 ± 606.3394 ^a	1094.8750 ± 737.7340 ^a
B	1307.2083 ± 677.9062 ^a	1452.8750 ± 749.5140 ^a
C*	1512.9667 ± 994.1303 ^a	1011.5417 ± 455.3422 ^a
D	1878.6667 ± 999.0784 ^a	1492.1250 ± 873.3529 ^a
E	2061.4667 ± 1568.4971 ^a	892.3750 ± 992.1420 ^b
F	1009.2000 ± 344.1673 ^a	772.7083 ± 620.0470 ^b
G	2537.6333 ± 2106.1377 ^a	717.4583 ± 635.6453 ^b

Keterangan: *Superscript* yang sama pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak nyata (P>0.05). (*) menunjukkan kelompok yang tidak dioperasi. A (normal, tanpa perlakuan); B (tumor + operasi + curcumin sebelum/setelah operasi); C (tumor); D (tumor + operasi); E (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih sebelum operasi (preventif); F (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih sebelum/setelah operasi (preventif/kuratif); G (tumor + operasi + kapsul ekstrak etanol rimpang temu putih setelah operasi (kuratif).

Basofil

Basofil merupakan sel darah putih yang berperan dalam reaksi alergi dan hipersensitivitas. Menurut Coles (1986), peningkatan jumlah basofil biasanya disertai dengan peningkatan jumlah eosinofil karena basofil mempunyai *eosinophilic chemotactic factor* pada granula sitoplasmanya. Nilai

rata-rata jumlah basofil sebelum operasi dan setelah operasi terlihat pada Tabel 7.

Limfosit

Nilai rata-rata jumlah limfosit sebelum operasi dan setelah operasi terlihat pada Tabel 8.

Fluktuasi jumlah limfosit sebelum dan setelah operasi pada setiap kelompok sejalan dengan jumlah total leukosit.

Tabel 6. Rataan jumlah eosinofil kelinci sebelum dan setelah operasi dengan kelompok perlakuan yang berbeda ($\text{sel.}\mu\text{l}^{-1}$)

Perlakuan	Waktu perlakuan	
	Sebelum operasi (minggu 1-5)	Setelah operasi (minggu 6-9)
A*	22.8333 ± 41.9292 ^c	26.8333 ± 40.6489 ^{bc}
B	31.9000 ± 62.2848 ^{bc}	5.9583 ± 16.4902 ^c
C*	4.0667 ± 11.0532 ^c	8.0833 ± 28.0014 ^c
D	52.6667 ± 51.5113 ^{ab}	4.2500 ± 14.7224 ^c
E	21.1000 ± 48.8613 ^c	15.9166 ± 25.3752 ^c
F	5.4000 ± 11.6484 ^c	12.1666 ± 23.7145 ^c
G	82.5667 ± 78.3772 ^a	11.5833 ± 23.9220 ^c

Keterangan: *Superscript* yang sama pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak nyata ($P>0.05$). (*) menunjukkan kelompok yang tidak dioperasi. A (normal, tanpa perlakuan); B (tumor + operasi + curcumin sebelum/setelah operasi); C (tumor); D (tumor + operasi); E (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih sebelum operasi preventif); F (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih sebelum/setelah operasi preventif/kuratif); G (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih setelah operasi kuratif).

Monosit

Nilai rata-rata jumlah monosit sebelum operasi dan setelah operasi terlihat pada Tabel 9. Fluktuasi jumlah monosit relatif konstan dan masih berada dalam kisaran normal, baik sebelum maupun setelah operasi.

Kondisi monositosis (peningkatan jumlah monosit di dalam sirkulasi) berjalan seiring dengan jumlah neutrofil yang tinggi di dalam sirkulasi (neutrofilia) karena monosit selalu bekerja sama dengan neutrofil di jaringan.

Pemeriksaan Gambaran Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi menunjukkan bahwa kelenjar mammae yang diinduksi dengan bahan kimia karsinogen MNU menunjukkan adanya proliferasi dari sel kelenjar mammae. Proliferasi sel ini ditemukan pada kelenjar mammae yang tidak diterapi dengan kapsul dari ekstrak rimpang temu putih maupun kurkumin.

Tabel 7. Rataan jumlah basofil kelinci sebelum dan setelah operasi dengan kelompok perlakuan yang berbeda ($\text{sel.}\mu\text{l}^{-1}$)

Perlakuan	Waktu perlakuan	
	Sebelum operasi (minggu 1-5)	Setelah operasi (minggu 6-9)
A*	0.0000 ± 0.0000 ^c	0.0000 ± 0.0000 ^c
B	4.2333 ± 16.3956 ^c	0.0000 ± 0.0000 ^c
C*	4.1667 ± 11.0448 ^c	2.4583 ± 8.5159 ^c
D	39.6333 ± 67.7204 ^b	8.5000 ± 29.4448 ^c
E	0.0000 ± 0.0000 ^c	2.9166 ± 10.1036 ^c
F	11.0000 ± 26.2596 ^c	2.7916 ± 9.6706 ^c
G	91.1000 ± 95.9066 ^a	2.4583 ± 8.5159 ^c

Keterangan: *Superscript* yang sama pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak nyata ($P>0.05$). (*) menunjukkan kelompok yang tidak dioperasi. A (normal, tanpa perlakuan); B (tumor + operasi + curcumin sebelum/setelah operasi); C (tumor); D (tumor + operasi); E (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih sebelum operasi preventif); F (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih sebelum/setelah operasi preventif/kuratif); G (tumor + operasi + kapsul dari ekstrak etanol rimpang temu putih setelah operasi kuratif).

KESIMPULAN

Tumor mammae dapat terjadi dengan rangsangan induksan MNU (N-metil-N-nitrosourea) yang diberikan secara intra mammae dengan dosis $50\mu\text{g.kg}^{-1}$ berat badan.

Operasi mastektomi dan ovariohisterektomi serta kombinasi dengan kapsul dari ekstrak temu putih dengan parameter gambaran klinis (frekuensi nafas, frekuensi nadi, dan temperatur tubuh) dan darah (jumlah leukosit, neutrofil, limfosit, eosinofil, dan basofil) masih dalam skala normal pada proses pengobatan tumor mammae walaupun masih ada sedikit variasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional yang telah membiayai penelitian ini serta semua bagian (Bedah dan Radiologi, Patologi dan Farmasi) departemen KRP FKH IPB yang terlibat.

DAFTAR PUSTAKA

- [Anonim]. 2008^a. *Khasiat Temu Putih*. <http://www.fitnessindonesia.com/info/khasiattemuputih.htm> [12 Juni 2008].
- [Anonim]. 2008^b. *Curcumin*. <http://www.phytochemicals.info/phytochemicals/curcumin.php> [19 Februari 2008].
- Anderson, M.D. 2005. *Potent Spice Works to Block Growth of Melanoma in Lab Test*. <http://www.mdanderson.org/departments/newsroom/display.cfm?id=F3EC0200-90B3-4112AC139BD8699D6101&method=displayFull&pn=00c8a30f-c468-11d4-80fb00508b603a14> [19 Februari 2008].
- Arbaje, Y.M, G Bitter, JM Yingling, B Store, JH Schiller. 1993. Antiproliferative Effects of Interferon-Alpha and Beta In Combination With 5-Fluorouracil, Cisplatin, and Cisand Trans Retinoic Acid In Three Human Lung Carninoma Cell Lines. *J. Interferon Res.* 13:25–32.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2004, Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia, Volume 1, Jakarta.
- Brown, B.A. 1980. *Hematology : Principles and Procedures*. Philadelphia : Lea&Febiger
- Coles, E.H. 1986. *Veterinary Clinical Pathology*. Ed ke-4. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Colville, T, J.M. Bassert. 2002. *Clinical Anatomy and Physiology for Veterinary Technicians*. Missouri: Mosby, An Affiliate of Elsevier.
- Fossum, T.W. 2002. *Small Animal Surgery*. Ed ke-2. Missouri: Mosby, An Affiliate of Elsevier.
- Gunanti. 2001. Metode Laparotomi dan Gambaran Persembuhan Pasca Bedah Reproduksi Untuk Koleksi Oosit dalam Upaya Produksi Embrio *In Vitro* pada Kucing Lokal (*Felis domestica*) [disertasi]. Bogor: Program Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor.
- Gunanti, P. BP, Huminto, H. 2004. Pendekatan Pencegahan Penyakit Tumor Melalui Kajian Mekanisme Invasi dan Metastasis Sel Tumor Serta Efek Anti Metastasis dari Interferon Rekombinan Dan Kombinasinya Pada Hewan. Laporan penelitian Hibah Bersaing PT XI
- Gunanti. 2004. Tumor Mamae Pada Kucing. Laporan kasus
- Harran S, B.P. Priosoeryanto, F.R. Zakaria and L.W. Gunawan. 2001. Screening For Stable Expression of Antiviral And Anticarcinogenic Protein From In Vitro Transformed Culture of Tropical Plants For Biomedical Uses. Final Report of Team Research Grant Program Batch IV 1998–2000. university Research for Graduate Education (URGE Project). Ditjen Dikti. Depdiknas.
- Jain, N.C.1993. *Scalm s Veterinary Hematology*. 4 ED Lea and Febriger. Philadelphia.
- Kardinal, C.C., C.G Moertel, H.S. Wieand, AJ Schutt, MJ, O'Connel, K Wright, M Wiesenfeld, LK Tschetter and J.E. Krook. 1993. *Cancer* 71 (7): 2187–2190.
- Liotta, L.A, C.N Rao, SH Barsky. 1993 Tumor Invasion and ExtraCellular Matrix. *Lab. Invest.* 49: 636–649.
- Magdalena, S. 2000. Gambaran Darah Sebelum dan Sesudah Enterotomi Pada Kucing Betina Lokal [skripsi]. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor.
- Meyer, D.J, E.H Cole dan LJ Rich. 1992. *Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and Diagnosis*. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Morgan, R.V, 1988. *Hand Book of Small Animal Practice*. Churchill Livingstone
- Murwanti R.,Me E., Uji Efek Antikanker Ekstrak Etanol Rimpang Temu Putih (*Curcuma zedoaria*) dengan Metode Newborn Mice, UGM, Yogyakarta, 2002.
- Liotta, L.A and I.R. Hart, 1982. Tumor invasion and Metastasis. The Hague, Boston, London, Mart Nijhoff Publ.
- Nabeshima, K., H. Kataoka, M. Konoo. 1986. Enhanced Migration of Tumor Cells In Respon To Collagen Degradation Product and Tumor Cell Collagenolytic Activity. *Invasion and Metastasis* 6:270–286

- Patricia, P., C. Lanari, P. Elizalde, F. Montecchia, E. H. Charreau dan Alfredo A. Molinolo, Promotor Effect of Medroxyprogesterone Acetat (MPA) in N-methyl-N-nitrosourea (MNU) Induced Mammary Tumors in BALB/c mice.
- Plessis, D.J. Principles of Surgery. 2 Ed Bristol Wright Scientecnic.
- Priosoeyanto, B.P. 1994. Morphological and Biological Studies of Tumor In Domestic Animals. Ph.D dissertation. United Graduate School of Veterinary Sciences, Yamaguchi Univercity, Japan.
- Priosoeryanto, B.P., S. Tateyama, R. Yamaguchi, K. Uchida. 1995. Morphologic and tumourigenic behavior of a cell lin (MCM-B2) derived from a canine bening mixed mammary tumour transplanted into nude mice. J. Comp. Path. 113: 383–388.
- Priosoeryanto, B.P., IWT, Wibawan, H. Huminto. 1998. Pendekatan Pencegahan dan Pengobatan Penyakit Tumor Pada Hewan dengan Interferon Rekombinan (rIFN) dan Kombinasinya. Laporan Penelitian Hibah Bersaing VI/1 Perguruan Tinggi. Dikti-Depdikbud RI.
- Tumilisar, C., LW, Gunawan, S. Harran, BP Priosoeryanto. 2001. Effects of Bioactive Protein From In Vitro Hairy Roots Culture of Luffa Cylindrical (L) Roem. International Seminar on Natural Products Chemistry and Utilization of Natural Resources. University of Indonesia, Jakarta 5–7 June 2001.
- Vansteenhuse, J.L. 2006. Clinical Pathology. di dalam: Dennis M Mccurnin, Joanna M Bassert, editor. *Clinical Textbook for Veterinary Technicians*. Ed ke-6. Missouri: Elsevier Saunders. Hal 184–196.