

PERANAN EKSTRAK DAUN WUNGU {*Graptophyllum pictum* (L.) Griff.} UNTUK MENGHAMBAT ATROFI KELENJAR MAMMAE MENCIT BETINA OVARIEKTOMI

THE ROLE OF DAUN WUNGU ETHANOL EXTRACTS FOR MAMMARY GLAND ATROPHY INHIBITION IN OVARECTOMIZED MICE

I.B. Rai Pidada⁽¹⁾, Listijani Suhargo⁽¹⁾

ABSTRACT

The purpose of this research was conducted to evaluate the role of daun wungu ethanol extracts for mammary gland atrophy inhibition in ovariectomized mice.

This researches used 30 ovariectomized mice. The ovariectomized mice were grouped in 5 groups for K1 (the treatment with coconut oil 0,1 ml), K2 (the treatment with ethinyl estradiol, 0,06 ug, P1, P2 and P3 (the treatment with daun wungu extracts, 0,5 mg, 0,75 mg and 1 mg in 0,1 ml coconut oil). All treatments were done for 30 days. At the end of the treatments, all mice sacrifice and were made histology preparation.

The result of this researches showed that daun wungu extracts (0,5 mg, 0,75 mg and 1 mg) could inhibit mammary gland atrophy that were showed by the increasing of diameter of the nipple, diameter of mammary duct, the thickness of epithelial linings of the end of mammary duct and the thickness of epithelial linings of mammary duct.

Key word : daun wungu extracts, mammary gland, ovariectomized

(1) Fakultas Sain Dan Teknologi Universitas Airlangga

PENDAHULUAN

Sebagai negara yang memiliki kekayaan flora nomor dua di dunia, Indonesia diyakini memiliki berbagai macam tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai obat termasuk obat untuk pencegahan dan pengobatan tumor dan kanker. Akan tetapi dalam kenyataannya perkembangan pemakaian tumbuhan untuk pengobatan tidak seperti yang diperkirakan, bahkan bila dibandingkan dengan beberapa negara Asia, Indonesia tergolong rendah, terutama pemakaian tumbuhan obat yang diintegrasikan dalam pelayanan kesehatan.

Keberhasilan masuknya obat tradisional ke dalam sistem pelayanan kesehatan formal hanya dapat dicapai apabila terdapat kemauan yang besar dari para klinisi untuk menerima dan menggunakan obat tradisional, sebaliknya dari para apoteker untuk bekerja lebih keras guna menghasilkan obat tradisional yang terstandarisasi, disertai data ilmiah yang akurat, tertasuk di dalamnya data tentang hasil uji klinik yang perlu disajikan kepada para klinisi.

Penelitian mengenai obat tradisional perlu dikembangkan untuk mendapatkan ragam obat-obatan yang bermanfaat untuk kesehatan. Sebagian besar obat tradisional berasal dari tumbuh-tumbuhan, yaitu berupa akar, kulit batang, kayu, daun, bunga atau biji. Agar pengobatan secara tradisional dapat dipertanggung jawabkan, maka diperlukan penelitian di bidang farmakologi, toksikologi, identifikasi dan isolasi bahan aktifnya. Satu tanaman obat perlu diteliti manfaatnya adalah daun wungu. Daun wungu biasanya digunakan dalam pengobatan diuretik (batang atau daunnya), melancarkan haid (bunganya), dan daunnya digunakan untuk pengobatan anti inflamasi, melembutkan kulit, sembelit,

ambeien, reumatik, bisul dan pencahar ringan). Daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff.) diketahui mengandung flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, steroid. (Arifatin, 1999). Senyawa-senyawa yang termasuk dalam satu kelompok mempunyai kesamaan struktur, tetapi fungsinya dapat berbeda (Burow, *et al.*, 2001). Adanya kandungan flavonoid dan steroid dalam daun wungu perlu diteliti aktivitas estrogeniknya. Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa daun wungu mempunyai aktivitas estrogenik yaitu dapat meningkatkan proliferasi sel pada endometrium dan vagina pada mencit betina ovariektomi. (Suhargo, 2003).

Pada penelitian ini diteliti aktivitas estrogenik daun wungu pada kelenjar mammae. Pada wanita paska menopause, kelenjar mammae mengalami atrofi akibat turunnya kadar estrogen, dan pada kelenjar mammae terjadi pelebaran saluran air susu dan peningkatan jaringan ikat. Saluran air susu yang melebar berisi cairan, dan dapat terjadi peradangan. Keadaan ini menimbulkan rasa sakit pada kelenjar mammae (Baziad, 2003).

Untuk mengatasi keluhan tersebut dilakukan terapi telah dilakukan adalah dengan pemberian estrogen sintetik secara oral atau injeksi (Baziad, 2003). Estrogen sintetik mempunyai efek estrogenik yang sangat tinggi, sehingga disamping dapat mengatasi berbagai keluhan, estrogen sintetik dapat memacu proliferasi sel kelenjar mammae. Peningkatan proliferasi sel (hiperplasia) dapat mengarah pada terjadinya kanker kelenjar mammae (DeGroot, 1995).

Penelitian daun wungu sebagai bahan estrogenik diharapkan dapat merupakan bahan alami yang juga dapat digunakan untuk mengatasi keluhan wanita menopause antara

lain akibat atrofi kelenjar mammae. Dalam penelitian ini diamati efek daun wungu pada kelenjar mammae mencit ovariektomi yang merupakan model dari wanita menopause (Papadaki, *et al.*, 1976).

METODE PENELITIAN

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini meliputi hewan coba, ekstrak daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff), tablet lynoral (yang mengandung *ethinyl estradiol*), minyak kelapa sebagai pelarut ekstrak dan kontrol, akuadest, bahan-bahan untuk pemeliharaan mencit, bahan-bahan untuk ovariektomi dan bahan untuk pembuatan preparat histologi kelenjar mammae.

Hewan coba yang digunakan adalah mencit betina (*Mus musculus*) dari strain BALB/J yang berumur 2 bulan dengan berat badan sekitar 20 – 30 gr, sejumlah 30 ekor. Mencit diperoleh dari Laboratorium Hewan Percobaan Fakultas Farmasi Surabaya. Tiga puluh ekor mencit betina dibuang kedua ovariumnya melalui pembedahan (ovariektomi), selanjutnya dipulihkan kesehatannya selama 3 minggu dan digunakan sebagai hewan coba.

Mencit betina yang diovariektomi dikelompokkan menjadi 5 kelompok, yaitu K1, K2, P1, P2 dan P3, masing-masing kelompok terdiri atas 6 ekor mencit. Pemberian perlakuan dimulai 3 minggu setelah ovariektomi, melalui mulut dengan disonde selama 1 bulan. Pemberian perlakuan: Kelompok-1: diberi 1 ml minyak kelapa, Kelompok-2: diberi *ethinyl estradiol* 0,06 µg/1 ml minyak kelapa, Kelompok-3: diberi ekstrak daun wungu 0,50 mg/1ml minyak kelapa, Kelompok-4: diberi ekstrak daun wungu 0,75 mg/1 ml minyak kelapa, Kelompok-5: diberi ekstrak daun wungu 1,00 mg/1 ml minyak kelapa.

Pada akhir penelitian, semua hewan coba dikorbankan dan diambil kelenjar mammae (sebelah kanan daerah inguinal) serta difiksasi dengan larutan Bouin. Irisan kelenjar mammae dibuat preparat histologi dengan pewarnaan Hematoxylin dan Eosin. Dari preparat kelenjar mammae dilakukan pengamatan mengenai diameter puting, diameter saluran susu, tebal lapisan epitel pada ujung saluran air susu dan tebal lapisan epitel saluran susu pada 3 lapangan pandang.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil percobaan diketahui bahwa ekstrak daun wungu dan *ethinyl estradiol* menyebabkan peningkatan diameter puting, diameter saluran susu, tebal lapisan epitel pada ujung saluran air susu dan tebal lapisan epitel saluran susu. Hal ini ditunjukkan pada Tabel 1 dan Gambar 1.

Ekstrak daun wungu diketahui mengandung flavonoid dan phytosterol yang sangat berperan dalam proliferasi sel. Flavonoid diketahui mempunyai struktur kimia yang menyerupai estradiol, sehingga flavonoid dapat terikat dengan reseptor estrogen dan selanjutnya mengaktifkan transkripsi gen-gen yang diperlukan untuk proliferasi sel dari organ target. Flavonoid termasuk fitoestrogen, yaitu bahan yang berasal dari tanaman dan bersifat seperti estrogen (Murkies, *et al.*, 1998).

Salah satu organ target dari reseptor estrogen adalah kelenjar mammae. Pertumbuhan kelenjar mammae antara lain dipengaruhi oleh hormon estrogen, di samping hormon progesteron dan prolaktin. Kelenjar mammae mengalami pertumbuhan setelah kelahiran.

Pada permulaan pubertas, saluran susu memanjang dari daerah puting menuju jaringan lemak.

Tabel 1. Diameter Puting, Diameter Saluran Susu, Tebal Lapisan Epitel Ujung Saluran Susu, Tebal Lapisan Epitel Saluran Susu pada Kelenjar Mammae Antar Kelompok Perlakuan

Perlakuan	Diameter putting (µm)	Diameter saluran susu (µm)	Tebal lapisan epitel ujung sal. susu (µm)	Tebal lapisan epitel saluran susu (µm)
K1	200,31 + 104,39 ^a	0,303 ± 0,086 ^a	0,135 ± 0,016 ^a	0,057 ± 0,009 ^a
K2	342,50 ± 139,50 ^{ab}	0,448 ± 0,076 ^b	0,396 ± 0,086 ^b	0,082 ± 0,003 ^b
P1	325,16 ± 127,98 ^{ab}	0,521 ± 0,148 ^b	0,210 ± 0,025 ^{cd}	0,081 ± 0,007 ^b
P2	379,43 ± 59,64 ^b	0,531 ± 0,080 ^b	0,268 ± 0,053 ^{bd}	0,071 ± 0,017 ^{ab}
P3	462,55 ± 127,89 ^b	0,467 ± 0,078 ^b	0,225 ± 0,053 ^{cd}	0,095 ± 0,019 ^b

Keterangan:

Notasi huruf supercript menyatakan adanya perbedaan yang signifikan pada taraf kepercayaan α = 0,05

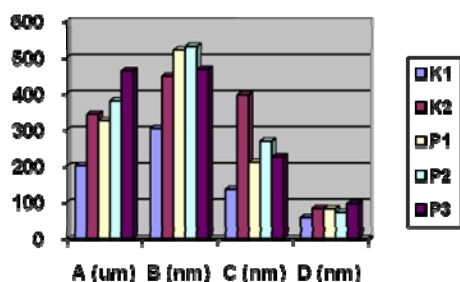
K1 : Kontrol (1 ml minyak kelapa)

K2 : Ethnyl estradiol 0,06 µg / 1 ml minyak kelapa

P1 : Ekstrak daun wungu 0,50 mg / 1ml minyak kelapa

P2 : Ekstrak daun wungu 0,75 mg / 1 ml minyak kelapa

P3 : Ekstrak daun wungu 1,00 mg / 1 ml minyak kelapa



Gambar 1.

Diagram batang dari diameter puting (A), diameter saluran susu (B), Tebal lapisan epitel ujung saluran susu (C), dan tebal lapisan epitel saluran susu (D) pada kelenjar mammae antar kelompok perlakuan (K1, K2, P1, P2, dan P3)

Ujung saluran membesar dan membentuk struktur seperti tongkat yang dinamakan *terminal end buds (TEBs)*, yang mengandung banyak sel yang aktif melakukan mitosis. Hormon estrogen merangsang pemanjangan saluran selama pubertas. Induksi estrogen ini melalui reseptor estrogen α (ERα) yang terletak pada sel-sel stroma (jaringan ikat) dan jaringan epitel (Mallepell, *et al.*, 2006).

Estrogen ditransportasi ke jaringan target dalam bentuk terikat dengan protein dan segera berdifusi ke dalam sel sebagai estrogen bebas (DiPalma dan DiGregorio, 1989). Estrogen terikat dengan reseptor estrogen di nucleus dan selanjutnya

reseptor estrogen mengalami dimerisasi dan terikat dengan estrogen response elements (EREs) yang terletak pada promotor gen target dan selanjutnya menginduksi transkripsi gen-gen yang sehubungan dengan proliferasi sel (Bjornstrom dan Sjoberg, 2005). Flavonoid sebagai fitoestrogen juga bekerja seperti estrogen tetapi mempunyai efek estrogenik yang rendah dibandingkan dengan estradiol (Tham, *et al.*, 1998).

Daun wungu mengandung fitosterol yang mempunyai struktur mirip dengan kolesterol. Fitosterol juga dapat terikat dengan reseptor kolesterol di usus halus dan selanjutnya menuju ke darah dan terakumulasi ke dalam jaringan. Fitosterol berkompetisi dengan kolesterol untuk mengikat reseptor kolesterol. Kolesterol merupakan bahan dasar untuk sintesis estrogen, demikian juga fitosterol juga merupakan bahan dasar untuk sintesis estrogen melalui sintesis pregnenolon (Arthur, *et al.*, 1976). Dan *pregnenolon* merupakan senyawa antara yang dihasilkan pada tahap awal sintesis estrogen (DiPalma dan DiGregorio, 1989). *Pregnenolon* dikonversi menjadi progesteron dan progesteron akan dikonversi menjadi androstenedion, selanjutnya menjadi estron. Pada wanita menopause,

estrogen sirkulasi yang utama adalah estron. Estron dihasilkan dari aromatisasi androstenedione dalam jaringan perifer, terutama jaringan lemak dan otot. Kecepatan produksi androstenedion adalah 2 mg hingga 4 mg setiap hari dan lebih dari 95% berasal dari sekresi kelenjar adrenal. Selanjutnya 1 hingga 2% dari androstenedione dikonversi menjadi estron (DeGroot, 1995). Di dalam sel epitel estron akan dikonversi menjadi estradiol dengan enzim 17- β -HSD (17- β -*hydroxysteroid dehydrogenase*) dan menyebabkan peningkatan proliferasi sel epitel (Yen dan Jaffe, 1991). Hal ini berarti bahwa fitosterol dalam daun wungu dapat meningkatkan estradiol dan selanjutnya meningkatkan proliferasi sel-sel saluran susu pada kelenjar mammae.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini disimpulkan bahwa penambahan ekstrak daun wungu dapat menghambat atrofi kelenjar mammae, yang diamati pada peningkatan ukuran puting, diameter saluran susu, tebal lapisan epitel ujung saluran susu dan tebal lapisan epitel saluran susu, serta tidak ditemukan konsentrasi optimal yang paling berpengaruh terhadap penelitian ini, karena ketiga konsentrasi yang dipergunakan memberikan efek yang sama.

DAFTAR PUSTAKA

Arifatin, L.R. 1999. Kajian Flavonoid Daun *Graptophyllum pictum* Griff (Daun Wungu) Sebagai Analgesik dan Antiinflamasi Pada Tikus (*Rattus rattus* strain Wistar). *Skrripsi*. Jurusan Biologi FMIPA Unibraw.

Arthur, J.R., Blair, H.A.F., Boyd, G.S., Mason, J.I. dan Suckling, K.E. Oxidation of Cholesterol Analogues by Mitochondrial Preparation of Steroid Hormone-Producing Tissue. *Biochemistry Journal*. 158: 47-51.

Burow, M.E., Boue, S.M., Collins-Burow, B.M., Melnik, L.L., Duong, B.N., Carter-Wientjes, C.H., Li, S., Wiese, T.E., Cleveland, T.E. dan McLachlan, J. 2001. Phytochemical Glycoceollins, Isolated from Soy, Mediate Anti-hormonal Effects Through Estrogen Receptor α and β . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 86. No. 4. U.S.A. p. 1750-1757.

Baziad, Ali. 2003. Menopause dan Andropause. Penerbit Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta. p. 7-38.

Bjornstrom, L. dan Sjoberg, M. 2005. Mechanism of Estrogen Receptor Signaling: Convergence of Genomic and Nongenomic Actions on Target Genes. *Molecular Endocrinology*. 19 (4) : 833-842.

DeGroot, L.J. 1995. *Endocrinology*. Vol. 3. 3rd Ed. W.B. Saunders Company. P. 2128-2136.

DiPalma, J.R. dan DiGregorio, G.J. 1989. *Basic Pharmacology in Medicine*. 3rd Ed. McGraw-Hill Publishing Company. New York. p. 509-514.

Suhargo, Listijani. 2003. Kajian Histologi Aktivitas Estrogenik Ekstrak Daun *Handeuleum* (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) Pada Saluran Reproduksi Mencit Betina. Terovariektomi. Lembaga Penelitian Unair.

Murkies, A.L., Wilcox, G. dan Davis, S.R. 1998. Phytoestrogens. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vo. 83. No. 2. P. 297-303.

Mallepell, S., Krust, A., Chambon, P., dan Briskin, C. 2006. Paracrine Signaling Through The Epithelial Estrogen Receptor α Is Required for Proliferation and Morphogenesis in The Mammary Gland. *PNAS*. 14 (103): 2196-2201.

Papadaki, L., Beilby, I.O.W., Chowanec, J., Coulson, W.F., Darby A.J. †, Newman J., A'Shea, A. †, Wykes, J.R. 1979. Hormon Replacement Therapy in The Menopause: A Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Suitable Animal Model. *J. Endocr.* 83, 67- 77.

Tham, D.M., Gardner, C.D. dan Haskell, W.L. 1998. Potential Health Benefits of Dietary Phytoestrogens: A Review of the Clinical, Epidemiological, and Mechanistic Evidence. 83 (7): 2223-2233.

Yen, S.S.C. dan Jaffe, R.B. 1991. *Reproductive Endocrinology*. W.B. Saunders Company. p. 321-326