

## **Aktivitas Antikanker Ekstrak Daun *Aglaia elliptica* Blume pada Tikus Betina yang Diinduksi 7,12 dimethylbenz[a]anthracene**

### **(Anticancer activity of *Aglaia elliptica* Blume leaves extracts on Sprague Dawley female rats induced by 7,12 dimethylbenz[a]anthracene)**

AGUNG ERU WIBOWO<sup>1\*</sup>, FRANS D. SUYATNA<sup>2</sup>, WAHONO SUMARYONO<sup>1</sup>, NURYATI CHAIRANI SIREGAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pusat Teknologi Farmasi dan Medika Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi, Jakarta

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Salemba, Jakarta

Diterima 10 Februari 2011, Disetujui 31 Mei 2011

**Abstrak:** *Aglaia elliptica* Blume adalah tanaman dari suku *Meliaceae* yang mengandung senyawa *cyclopenta[b]tetrahydrobenzofuran* dengan efek sitotoksik kuat pada berbagai jenis sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hambatan karsinogenesis ekstrak etanol daun *Aglaia elliptica* Blume pada mammae tikus betina galur *Sprague Dawley* (SD) yang diinduksi 7,12 dimetilbenz[a]anthracene (DMBA). Penelitian diawali dengan induksi 50 ekor tikus betina galur SD menggunakan DMBA dosis 20 mg/kg BB secara oral sebanyak 11 kali. Sebanyak 25 ekor tikus betina yang tumbuh tumor mammae dibagi dalam 5 kelompok. Tiga kelompok diberi ekstrak pada dosis 50, 100 dan 200 mg/200 g BB sehari setelah muncul tumor selama 30 hari, 1 kelompok sebagai kontrol negatif dan 1 kelompok sebagai kontrol positif (diberi doxorubisin 2 µg/200 g BB). Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi DMBA memberikan insidensi tumor sebesar 74% dan multiplisitas sebesar 2 nodul/ekor. Hasil analisis histopatologi tumor mammae menunjukkan bahwa tingkat karsinogenesis sampai kategori *Ductal Carcinoma Invasive* (DCIV). Pemberian ekstrak etanol dosis 50, 100 dan 200 mg/200 g BB dapat menekan pertumbuhan volume tumor berturut-turut sebesar 30%, 33.5% dan 37.4%.

**Kata kunci:** *Aglaia elliptica* Blume, ekstrak daun, tumor mammae, hambatan.

**Abstract:** *Aglaia elliptica* Blume is one of plants that contain *cyclopenta[b] tetrahydrobenzofuran* compound with strong cytotoxic effect on various types of cancer cell lines. The objective of this study is to determine the inhibition effect of ethanol extract of *A. elliptica* leaves on mammary tumor growth in *Sprague Dawley* female rats induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA). The study was conducted with induction of 50 female rats with DMBA at a dose of 20 mg/kg orally for 11 times. Twenty-five female rats suffering mammary tumor were divided into 5 groups. Three groups were treated with ethanol extract at a dose of 50, 100 and 200 mg/200 g BW one day after the tumor appeared for 30 days, 1 group as a negative control and 1 group as a positive control (doxorubicin 2 µg/200 g BW). The results showed that the induction of DMBA resulting tumor incidence by 74% and tumor multiplicity of 2 nodules/rat. Histopathological analysis of mammary tumor, suggested that the carcinogenesis has reached the level of ductal carcinoma invasive (DCIV). The administration of ethanol extract at dose of 50, 100 and 200 mg/200 g BW suppressed the growth of mammary tumor volume by 30 %, 33.5% and 37.4%, respectively.

**Keywords:** *Aglaia elliptica* Blume, leaves extracts, mammary tumor, inhibition.

\* Penulis korespondensi, Hp. 08121863981  
e-mail: bowoae@yahoo.com

## PENDAHULUAN

PENYAKIT kanker merupakan masalah kesehatan utama. Selain tingkat kejadian yang terus meningkat, penyakit ini menjadi salah satu penyebab utama kematian dan memerlukan penatalaksanaan yang cukup kompleks. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan jumlah kasus cukup tinggi. Tingginya kasus kanker payudara mendorong perlunya penelitian untuk mencari solusi tentang deteksi dini, pencegahan, pengobatan dan penatalaksanaan yang tepat untuk menekan munculnya kasus baru, mengobati dan mempertahankan kualitas hidup bagi penderita.

Seiring dengan penggunaan kemoterapi untuk mengatasi penyakit kanker, pengembangan produk herbal menjadi salah satu pilihan dalam upaya mengatasi penyakit kanker. *Aglaia elliptica* Blume merupakan salah satu jenis tanaman *Aglaia sp* yang mengandung senyawa *cyclopenta[b]tetrahydrobenzofuran(rocaglamid)* dan beberapa turunannya dengan efek sitotoksik yang kuat<sup>(1,2)</sup>. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa senyawa rocaglamid dan beberapa turunannya menunjukkan efek sitotoksik yang sangat kuat terhadap beberapa galur sel kanker, seperti leukemia (Mono-Mac-6), melanoma (Mel Juso), payudara (BCI), paru-paru (A549, Lu1), kolon (HCT, Col2), serviks (KB) dan prostat (LNCaP) dengan nilai  $IC_{50}$  berkisar antara 2-124 ng/mL<sup>(2,3,4)</sup>. Senyawa rocaglamid dan turunannya juga menunjukkan aktivitas terhadap hambatan sintesis DNA dan RNA, hambatan sintesis protein, siklus sel, protein kinase dan hambatan aktivasi faktor transkripsi NF-KB<sup>(5)</sup>.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi ekstrak daun *A. elliptica* Blume dalam menghambat pertumbuhan kanker payudara pada model hewan coba.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Daun *Aglaia elliptica* Blume diperoleh dari Kebun Raya Bogor, tikus putih betina galur *Sprague Dawley* (SD) diperoleh dari Pusat Penelitian Obat dan Makanan-BPOM, etanol (destilat); 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (Sigma); doxorubicin (PT Ferron Pharmaceutical); pakan tikus (PD Kasman).

**METODE. Ekstraksi.** Serbuk kering daun *A. elliptica* Blume diekstraksi secara maserasi menggunakan pelarut etanol dengan perendaman 2 jam, pengadukan 250 rpm dan dilakukan pengulangan 3 kali. Filtrat etanol yang diperoleh dievaporasi dengan rotavapor pada suhu 40 °C sampai diperoleh ekstrak kental.

**Induksi DMBA dan palpasi.** DMBA dilarutkan dalam minyak jagung (2 mg/mL) dengan bantuan

vortex. Induksi dilakukan secara oral dengan dosis 20 mg/kg BB, dilakukan sebanyak 11 kali (3 hari sekali). Setelah induksi selesai dilakukan pengamatan tumbuhnya nodul tumor dengan cara palpasi (meraba daerah sekitar mammae tikus).

**Pengelompokan hewan coba.** Sebanyak 25 ekor tikus betina galur *Sprague Dawley* (SD) bernodul dikelompokkan secara acak menjadi 5 (lima) kelompok, masing-masing sebanyak 5 ekor : 1) Kelompok kontrol negatif: kelompok tikus diinduksi DMBA, tidak diberi perlakuan ekstrak; 2) Kelompok kontrol positif: kelompok tikus diinduksi DMBA, diberi doxorubicin dosis 2 µg/200 g BB; 3) Kelompok Dosis 1: kelompok tikus diinduksi DMBA, diberi ekstrak dosis 50 mg/200 g BB; 4) Kelompok Dosis 2: kelompok tikus diinduksi DMBA, diberi ekstrak dosis 100 mg/200 g BB; dan 5) Kelompok Dosis 3: kelompok tikus diinduksi DMBA, diberi ekstrak dosis 200 mg/200 g BB.

Di samping itu juga disiapkan 1 kelompok tikus normal, yaitu kelompok tikus yang tidak diinduksi DMBA dan tidak diberi ekstrak.

**Pemberian sampel uji.** Ekstrak etanol daun *A. elliptica* Blume disuspensikan dalam CMC Na 0.5%, kemudian diberikan secara oral sehari sekali selama 30 hari sesuai dosis perlakuan. Pemberian ekstrak dimulai sehari setelah muncul nodul tumor mammae yang terdeteksi secara palpasi.

**Pemberian doxorubicin.** Doxorubicin diberikan pada hewan coba secara intra vena melalui vena ekor dengan dosis 2 µg/ 200 g BB seminggu sekali sebanyak 3 kali<sup>(6)</sup>.

**Pengamatan pertumbuhan nodul tumor.** Pengamatan dilakukan dengan mencatat jumlah, posisi dan diameter nodul tumor yang muncul pada masing-masing hewan coba. Kemudian dihitung nilai insidensi tumor, yaitu jumlah hewan coba yang muncul nodul tumor pada setiap kelompok perlakuan dan nilai multiplisitas, yaitu rata-rata jumlah nodul tumor pada setiap hewan coba yang muncul nodul.

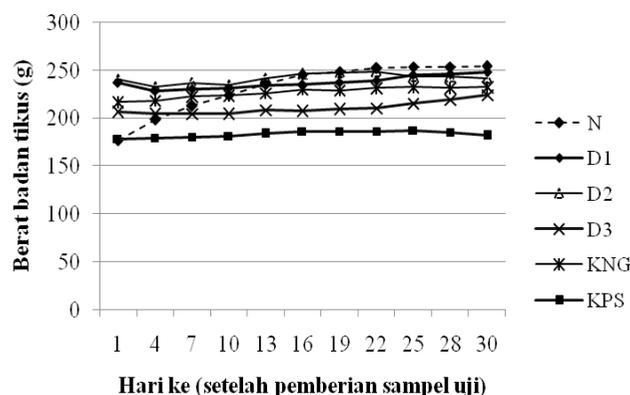
**Pembedahan (nekropsis) hewan coba.** Setelah pengamatan selesai, seluruh hewan coba dibedah dan diambil nodul tumor mammae kemudian difiksasi menggunakan larutan buffer-formalin 10% untuk pembuatan preparat histologi.

**Analisis data.** Data diameter nodul dikonversi ke dalam nilai volume tumor dengan rumus  $V = 4/3\pi.(d1).(d2)$ , dimana V adalah volume tumor;  $\pi = 22/7$ ; d1 dan d2 adalah diameter tumor pada dua kali pengukuran<sup>(7)</sup>. Skor tingkat karsinogenesis mengacu pada Alison *et al.*<sup>(8)</sup>.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Perkembangan berat badan hewan coba.** Berat badan hewan coba ditimbang selama pemberian ekstrak

dan pengamatan, yaitu selama 30 hari. Data berat badan hewan coba menunjukkan bahwa pertumbuhan berat badan kelompok uji lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol normal (Gambar 1). Nilai rata-rata selisih berat badan awal dan akhir kelompok kontrol normal sebesar 84.4 g sedangkan kelompok uji yaitu dosis 1, dosis 2, dosis 3, kontrol negatif dan kontrol positif berturut-turut sebesar 12.4 g, 2.6 g, 15.6 g, 15.9 g dan 6.0 g. Hal ini kemungkinan disebabkan adanya efek dari *cachectin*, suatu *tumor necrosis factor* (TNF) yang berfungsi untuk menguraikan lemak dan mereduksi enzim yang berperan dalam produksi dan penyimpanan lemak. *Cachectin* ini berperan dalam terjadinya kondisi *cachectia* kanker yaitu hilangnya berat badan akibat penyakit kanker<sup>(9)</sup>. Kemungkinan lain adalah adanya efek stress pada tikus akibat induksi DMBA dan pemberian ekstrak uji yang dapat menurunkan konsumsi pakan atau mempengaruhi keseimbangan metabolisme dalam hewan coba. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Meiyanto *et al.*<sup>(10)</sup> menunjukkan hasil yang sama, yaitu rata-rata berat badan kelompok tikus kontrol normal lebih tinggi dibandingkan kelompok tikus yang diinduksi DMBA dan diberi sampel uji.



**Gambar 1.** Pertumbuhan berat badan hewan coba selama percobaan. D1: kelompok dosis 1 (50 mg/200 g BB); D2: kelompok dosis 2 (100 mg/200 g BB); D3: kelompok dosis 3 (200 mg/200 g BB); KPS: kelompok kontrol positif (doxorubicin 2 µg/200 g BB); KNG: kelompok kontrol negatif (DMBA 20 mg/kg BB).

**Nodul tumor hasil induksi DMBA.** Dari 50 ekor tikus betina galur SD yang diinduksi DMBA 11 kali pada dosis 20 mg/kg BB, 37 ekor di antaranya muncul nodul. Jumlah nodul keseluruhan yang muncul selama 15 minggu setelah induksi DMBA terakhir sebanyak 74 nodul. Dari hasil tersebut dapat diketahui nilai insidensi tumor (jumlah hewan yang muncul nodul dalam satu kelompok) dan nilai multiplisitas tumor (jumlah nodul yang muncul pada hewan coba bernodul) secara kuantitatif berbeda seperti tertera pada Tabel 1 berikut ini.

Dari data tersebut terlihat bahwa nilai insidensi tumor sebesar 74%. Sedangkan nilai multiplisitas

**Tabel 1.** Nilai insidensi dan multiplisitas tumor pada tikus betina galur SD yang diinduksi DMBA dengan dosis 20 mg/kg BB.

Kelompok	Jumlah Tikus (ekor)	Insidensi (%)	Multiplisitas (nodul/ekor)
I	10	70	1,86
II	10	40	2,50
III	10	70	2,29
IV	10	90	2,11
V	10	100	1,60
<b>Rata-rata</b>	<b>10</b>	<b>74</b>	<b>2,07</b>

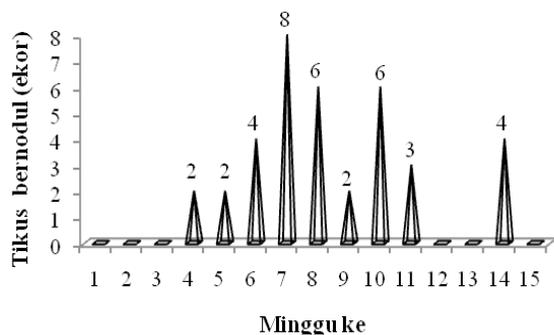
tumor rata-rata sebesar 2 nodul per ekor. Hasil ini lebih rendah dari penelitian yang dilakukan oleh Meiyanto *et al.*<sup>(10)</sup>, yaitu dengan dosis 20 mg/kg BB sebanyak 10 kali induksi insidensi tumor sampai minggu ke 14 mencapai 100%. Perbedaan nilai insidensi tumor tersebut merupakan hal yang wajar terjadi dalam suatu uji menggunakan hewan coba. Beberapa faktor dapat mempengaruhi keberhasilan induksi DMBA, di antaranya: (1) Faktor individu hewan coba yaitu kondisi dan kelangsungan sistem metabolisme pada setiap hewan coba yang belum tentu seragam, kadar hormon (siklus hormonal), sistem kekebalan dan kerentanan kelenjar mammae terhadap bahan karsinogen; (2) Umur hewan coba. Pada umur 40-60 hari setelah lahir, tikus betina sangat rentan terhadap induksi karsinogen. Pada umur tersebut tikus memasuki masa pubertas awal dengan tingkat proliferasi *terminal end buds* (TEBs) yang tinggi dalam kelenjar mammae<sup>(11)</sup>; (3) Dosis dan frekuensi induksi. Induksi bahan karsinogen dosis berulang memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan dosis tunggal; dan (4) Faktor musim juga mempengaruhi keberhasilan induksi DMBA. Pada tikus galur *Sprague-Dawley* (SD), proses karsinogenesis mammae tergantung pada musim dimana insidensi muncul tumor pada musim hari panjang lebih tinggi dibandingkan pada musim *winter* (dingin)<sup>(12)</sup>. Untuk penelitian di Indonesia, kondisi musim diperkirakan tidak berpengaruh nyata terhadap keberhasilan induksi DMBA, karena panjang hari relatif sama antara musim kemarau dan musim penghujan.

Pada penelitian ini, nilai multiplisitas mencapai 2 nodul per ekor selama pengamatan 15 minggu setelah induksi DMBA terakhir. Pada penelitian lain dilaporkan bahwa induksi DMBA dengan dosis 75 mg/kg BB dosis tunggal pada tikus SD umur 55 hari memberikan nilai multiplisitas sebesar 3 nodul per ekor setelah pengamatan selama 12 bulan<sup>(13)</sup>. Sedangkan induksi DMBA pada tikus SD umur 50 hari dengan dosis 20 mg/kg BB sebanyak 10 kali menunjukkan nilai multiplisitas sebesar 3.5 nodul/ekor setelah pengamatan 16 minggu

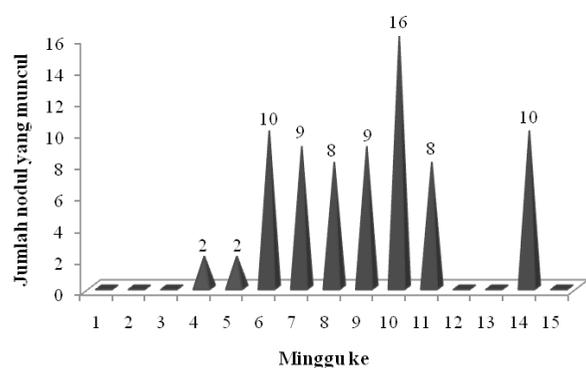
setelah induksi DMBA terakhir<sup>(10)</sup>. Perbedaan ini dapat terjadi karena adanya beberapa faktor yang mempengaruhi induksi DMBA seperti diuraikan di muka.

Waktu muncul nodul tumor juga tidak bersamaan, yaitu pada rentang minggu ke-4 sampai ke-14 setelah induksi DMBA terakhir. Hal ini diduga karena faktor endogen dari hewan coba, seperti sistem imun, sistem hormon dan sistem metabolisme yang sifatnya sangat individual. Faktor-faktor endogen tersebut dapat berperan mulai dari proses metabolisme prokarsinogen DMBA menjadi metabolit aktif, tahapan inisiasi, promosi sampai progresi.

Gambaran rentang waktu dan jumlah nodul yang muncul dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3 berikut ini :



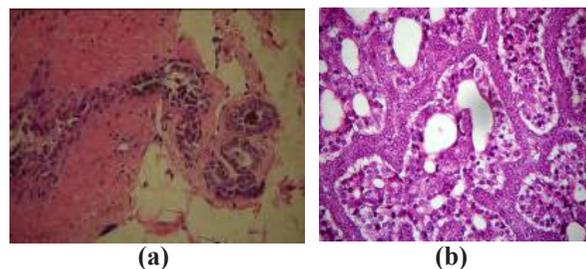
Gambar 2. Jumlah hewan coba yang muncul nodul setiap minggu.



Gambar 3. Jumlah nodul yang muncul setiap minggu.

**Analisis histopatologi.** Analisis histopatologi dengan pewarnaan Hematoksin–Eosin (HE) pada nodul tumor dilakukan berdasarkan skor karsinogenesis, yaitu skor 0 (normal); skor 1 (*mild ductal hyperplasia*); skor 2 (*severe ductal hyperplasia*); skor 3 (*hyperplasia with atipia*); skor 4 (*ductal carcinoma in situ*, DCIS) dan skor 5 (*ductal carcinoma invasive*, DCIV)<sup>(8)</sup>.

Dari data analisis histopatologi terlihat bahwa hampir semua nodul tumor dari semua kelompok perlakuan sudah menggambarkan karsinogenesis tahap *Ductal Carcinoma Invasive* (DCIV) dan hanya beberapa yang masih sampai tahap *Ductal Carcinoma In situ* (DCIS) (Gambar 4).

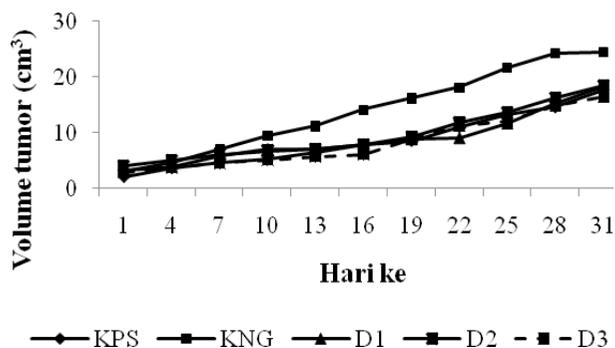


Gambar 4. Gambaran histopatologi dengan pewarnaan HE kelenjar mammae tikus yang diinduksi DMBA: a. *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS), b. *Ductal Carcinoma Invasive* (DCIV) (pembesaran 400x).

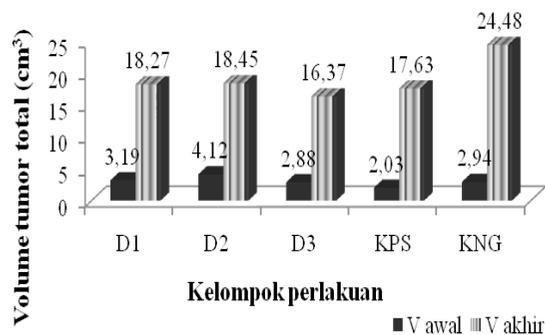
Secara statistik tidak ada perbedaan skor tingkat karsinogenesis di antara semua kelompok perlakuan (ANOVA,  $p > 0.05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa induksi karsinogen DMBA pada dosis 20 mg/kg BB sebanyak 11 kali telah menyebabkan terjadinya proses karsinogenesis sampai pada tahap perubahan lesi neoplastik DCIV. Beberapa kemungkinan yang dapat menjelaskan hal ini adalah: (1) Induksi DMBA yang dilakukan pada dosis percobaan menyebabkan terjadinya proses inisiasi metabolit reaktif dari DMBA berlangsung terus menerus, sehingga akumulasi *DNA adduct* makin tinggi. Di samping itu proses promosi juga makin meningkat, baik karena pengaruh hormon maupun karena sifat DMBA yang juga sebagai promotor. (2). Pemberian sampel uji dilakukan setelah muncul nodul, sehingga pada saat sampel diberikan tahapan karsinogenesis sudah sampai pada tahap progresi dimana telah terjadi lesi neoplastik. Sampel uji yang diberikan kemungkinan besar hanya dapat menekan proliferasi sel dan mendorong apoptosis, tetapi status lesi yang terjadi sudah sampai DCIV. Penelitian yang dilakukan oleh Ting *et al.* (2007)<sup>(7)</sup> menunjukkan bahwa pemberian DMBA dengan dosis yang lebih rendah, yaitu 10 mg/kg BB secara oral pada tikus dapat menimbulkan perubahan preneoplastik dan neoplastik pada kelenjar mammae setelah pengamatan 3 dan 6 bulan.

**Volume tumor.** Profil perkembangan volume nodul tumor dari 5 kelompok perlakuan ditampilkan pada Gambar 5. Dari gambar tersebut terlihat bahwa pertumbuhan volume tumor pada semua kelompok perlakuan menunjukkan kenaikan. Kelompok kontrol negatif (KNG) menunjukkan pertumbuhan volume tumor yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Untuk melihat perbedaan pertumbuhan volume tumor pada semua kelompok perlakuan, dilakukan pengamatan nilai volume awal dan volume akhir dari nodul tumor serta nilai delta (selisih antara volume awal dengan volume akhir) dari setiap kelompok perlakuan (Gambar 6 dan 7).

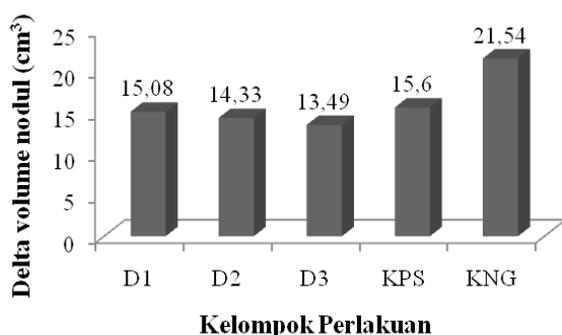
Dari Gambar 7 terlihat perbedaan nilai delta volume tumor diantara kelompok perlakuan. Kelompok



**Gambar 5.** Pertumbuhan volume tumor pada semua kelompok perlakuan. D1: kelompok dosis 50 mg/200 g BB; D2: kelompok dosis 100 mg/200 g BB; D3: kelompok dosis 200 mg/200 g BB; KPS: kelompok kontrol positif (doxorubicin 2 µg/200 g BB); KNG: kelompok kontrol negatif (DMBA 20 mg/kg BB).



**Gambar 6.** Volume tumor total pada awal dan akhir pemberian sampel uji. D1: kelompok dosis 1 (50 mg/200 g BB); D2: kelompok dosis 2 (100 mg/200 g BB); D3: kelompok dosis 3 (200 mg/200 g BB); KPS: kelompok kontrol positif (doxorubicin 2 µg/200 g BB); KNG: kelompok kontrol negatif (DMBA 20 mg/kg BB)



**Gambar 7.** Nilai delta volume tumor total setiap kelompok perlakuan. D1: kelompok dosis 1 (50 mg/200 g BB); D2: kelompok dosis 2 (100 mg/200 g BB); D3: kelompok dosis 3 (200 mg/200 g BB); KPS: kelompok kontrol positif (doxorubicin 2 µg/200 g BB); KNG: kelompok kontrol negatif (DMBA 20 mg/kg BB)

kontrol negatif menunjukkan nilai delta volume paling tinggi. Jika nilai delta pada kelompok kontrol negatif digunakan sebagai pembanding maka dapat diketahui nilai persentase hambatan pertumbuhan volume tumor dari kelompok perlakuan lainnya, seperti disajikan pada Tabel 2 berikut ini.

**Tabel 2.** Persentase hambatan volume tumor.

Kelompok	Delta volume tumor	Perbandingan terhadap KNG (%)	Hambatan volume tumor (%)
KNG	21.5	100	0
KPS	15.7	72.4	27.6
D1	13.5	70.0	30.0
D2	14.3	66.5	33.5
D3	15.1	62.6	37.4

Keterangan : D1: kelompok dosis 1 (50 mg/200 g BB); D2: kelompok dosis 2 (100 mg/200 g BB); D3: kelompok dosis 3 (200 mg/200 g BB); KPS: kelompok kontrol positif (doxorubicin 2 µg/200 g BB); KNG: kelompok kontrol negatif (DMBA 20 mg/kg BB)

Dari keseluruhan hasil uji terlihat bahwa ada pengaruh dosis terhadap pertumbuhan volume total tumor. Semakin tinggi dosis, nilai delta volume total tumor semakin kecil. Dapat dikatakan semakin tinggi dosis kemampuan ekstrak dalam menghambat pertumbuhan volume tumor semakin besar. Hal ini menggambarkan adanya korelasi antara kandungan senyawa aktif dalam ekstrak dengan efek hambatan pertumbuhan volume tumor pada hewan coba. Dengan dosis yang makin besar, kandungan senyawa aktif dalam ekstrak makin tinggi, sehingga kemampuan untuk menghambat pertumbuhan sel tumor makin besar.

Hambatan pertumbuhan volume tumor dari ekstrak etanol daun *A. elliptica* Blume diduga melalui mekanisme hambatan proliferasi sel yaitu menghambat proses sintesis DNA, RNA pada tahap mitosis (siklus sel) dari kandungan senyawa dalam ekstrak (senyawa *rocaglamid* dan turunannya). Lee *et al.*<sup>(4)</sup> melaporkan bahwa senyawa 1H-cyclopenta[b]benzofuran, yaitu metil rocaglad dan 4 senyawa turunannya yang diisolasi dari batang *Aglaia elliptica* dapat menghambat proliferasi beberapa jenis sel kanker.

Bohnenstengel<sup>(3)</sup> juga melaporkan bahwa senyawa *rocaglamid* dan beberapa turunannya menunjukkan efek hambatan proliferasi yang kuat terhadap galur sel kanker leukemia (Mono-Mac-6) dan melanoma (Mel Juso), dan senyawa *rocaglamid* dan beberapa turunannya juga efektif menghambat sintesis DNA, RNA, protein dan siklus sel (fase G1/Go dan G2/M)<sup>(3)</sup>.

Kemungkinan lain adalah adanya efek proapoptosis dari senyawa *rocaglamid* atau turunannya. Bauman *et al* melaporkan bahwa derivat senyawa *rocaglamid* merupakan inhibitor aktivasi NF-κB pada *T cell* yang sangat kuat<sup>(5)</sup>. Penghambatan NF-κB akan memberikan efek penghilangan signal antiapoptosis. Target dari regulasi NF-κB meliputi IAPs (*inhibitor of apoptosis*) dan juga TRAF1 (*tumor necrosis fractor receptor* (TNFR)-*associated factor*) dan TRAF2 yang dapat menekan aktivasi *caspase* 8<sup>(14)</sup>. Disamping itu senyawa

*rocaglamid* juga dapat menginduksi apoptosis sel Jurkat melalui jalur mitokondria dan pada sel leukemia, aktivitas proapoptotik senyawa *rocaglamid* muncul melalui modulasi aktivitas *mitogen activated protein kinases* (MAPKs)<sup>(15)</sup>. Dari penelitian sebelumnya juga dilaporkan bahwa *rocaglaol*, salah satu turunan *rocaglamid* dapat menginduksi apoptosis pada LNCaP melalui jalur mitokondria dan pada *cell cycle arrest fase G2/M* yang berhubungan dengan *down regulation* dari *Cdc25C* dan defosforilasi dari *Cdc2*<sup>(16)</sup>.

### KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun *Aglaiia elliptica* Blume dapat menghambat pertumbuhan volume tumor mammae pada tikus betina galur *Sprague Dawley* setelah diinduksi 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene (DMBA).

### DAFTAR PUSTAKA

- Kim S, Salim AA, Swanson SM, Kinghorn AD. Potential of *Cyclopenta[b]benzofurans* from *Aglaiia* Species in Cancer Chemotherapy Anti-Cancer Agents. *Medicinal Chem.* 2006. 6: 319-45.
- Proksch P, Edrada RA, Ebel R, Bohnenstengel F, Nugroho BW. Chemistry and Biological Activity of Rocaglamide Derivatives and Related Compounds in *Aglaiia* Species (*Meliaceae*). *Current Org Chem.* 2001. 5(9): 935.
- Bohnenstengel F, Inhaltsstoffe austrophischen Meliaceen der Gattungen *Aglaiia* und *Melia*, Isolierung, Strukturaufklaerung und Evaluierung der pharmakologisschen Aktivitaeten, Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades der Bayerischen Julius-Maximillana-Universitaet Wuerzburg; 2000.
- Lee SK, Baoliang C, Rajeshwari RM, A Douglas K, Lohn M.P. Cytostatic mechanism and antitumor potential of nove 1H-cyclopenta[b]benzofuran lignans isolated from *Aglaiia elliptica*, *Chem Biol Interactions.* 1998; 115, 215-28.
- Bauman B, Bohnenstengel F, Siegmund D, Wajant H, Weber C, Herr I, *et al.* Rocaglamid Derivates are Potent Inhibitor of NF-kB Activation I T-cells, *J Biol Chem.* 2002. 277(47): 44791-800.
- Ebewe Pharma, Doxorubicin "Ebewe" 10 mg/50 mg injection, Brosur, EBWE Pharma Ges.m.b.H, Nfg. KG, Austria – PT. Ferron Par Pharmaceutical, Jakarta.
- Krishnamurthy V, Palanivelu S, Panchanatham S. Anticancer Effect of Kalpaamruthaa on Mammary Carcinoma in Rats with Reference to Glycoprotein Components, Lysosomal and Marker Enzymes. *Biol Pharm Bull.* 2006. 29(3): 565-9.
- Ting AY, Klimer BF, Fabian CJ and Petroff BK. Characterization of a preclinical model of simultaneous breast and ovarian cancer progression. *Carcinogenesis.* 2007. 28(1):130-5.
- Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, and Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2006. 84:1463-72.
- Meiyanto E, Tasminatun S, Susilowati S, Murwanti R dan Sugiyanto. Efek kemopreventif ekstrak etanolik *Gynura procumbens* (Lour), Merr pada karsinogenesis kanker payudara tikus. *Majalah Farmasi Indonesia.* 2007. 18(3).
- Nicolas C, Sandra ES, Elizabeth GD, Donny LF, Chang MF, Haqqiang Y, *et al.* Oncogenic Signaling Pathways Activated in DMBA-Induced Mouse Mammary Tumors. *Toxicol Pathol.* 2005. 33: 726-37.
- Kubatka P, Ahlersova E, Ahlers I, Bojkova B, Kalicka K, Adamekova E, *et al.* Variability of Mammary Carcinogenesis Induction in Female *Sprague-Dawley* and *Wistar:Han* Rats: the Effect of Season and Age. *Physiol Res.* 2002. 5: 633-40.
- Gear RB, Yan M, Schneider J, Succop P, Heffelfinger SC, Clegg DJ. Charles River *Sprague Dawley* Rats Lack Early Age-Dependent Susceptibility to DMBA-Induced Mammary Carcinogenesis. *Int J Biol Sciences.* 2007. 3(7): 408-16.
- William RS, David EF. Apotosis and Cancer drug targeting. *J Clin Invest.* 1999. 104(12): 155-62.
- Zhu JY, Lavrik IN, Mahlkecht U, Giaisi M, Proksch P, Krammer PH *et al.* The traditional Chinese herbal compound rocaglamide preferentially induces apoptosis in leukemia cells by modulation of mitogen-activated protein kinase activities. *Int J Cancer.* 2007.121:1839-46.
- Qiuwen M, Bao-Ning S, Heebyung C, Geoffrey A, Cordell, Norman R, *et al.* Rocaglaol Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in LNCaP Cells. *Anticancer Res.* 2006; 26(2A): 947-52.