

**PENGARUH PEMBERIAN ECHINACEA TERHADAP
PERBEDAAN EKSPRESI GRANZYME DAN
PERKEMBANGAN MASSA TUMOR PADA
ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H
YANG MENGALAMI STRESS**

*THE EFFECT OF ECHINACEA ON GRANZYME EXPRESSION AND TUMOUR MASS
PROGRESSION OF BREAST ADENOCARCINOMA*

C3H MICE AND STRESS



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Sarjana S-2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Bedah

Teguh Astanto

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2010**

Tesis

**PENGARUH PEMBERIAN ECHINACEA TERHADAP
PERBEDAAN EKSPRESI GRANZYME DAN
PERKEMBANGAN MASSA TUMOR PADA
ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H
YANG MENGALAMI STRESS**

oleh

Teguh Astanto

telah dipertahankan di depan penguji dan dinyatakan telah memenuhi
syarat untuk diterima
Menyetujui:
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

Dr. Djoko Handojo, SpB (K) Onk
NIP. 194811191978021001

Prof.dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.ParK
NIP. 194703121976031001

Mengetahui :

Ketua
Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Universitas Diponegoro

Ketua
Program Studi PPDS I Bedah
Universitas Diponegoro

DR.dr.Winarto,Sp.MK,Sp.M
NIP. 194906171978021001

dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU
NIP. 194505281988011001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 2010

Penulis

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr. Teguh Astanto
NIM Magister Biomedik : G4.A003.052
NIM PPDS I Bedah : G3.A004.005
Tempat / Tgl lahir : Semarang, 8 Pebruari 1969
Agama : Kristen
Jenis kelamin : Laki-laki
Istri : Desy Eka Arsanti
Anak : Rossalia Artasya
Mariesela Artanti
Ben Utama Artanto

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Pleburan I, Semarang : Lulus tahun 1982
2. SMPN 3, Semarang : Lulus tahun 1985
3. SMAN 1, Semarang : Lulus tahun 1988
4. FK UNDIP : Lulus tahun 1997
5. SEPA PK ABRI : 1997
6. DIK.TAP SEPA PK POLRI : 1998
7. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
8. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang Jawa Tengah

KATA PENGANTAR

Puji Syukur dipanjatkan kehadiran Tuhan YME atas limpahan rahmat dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Pengaruh pemberian Echinacea terhadap perbedaan ekspresi granzyme dan perkembangan massa tumor pada adenokarsinoma mamma mencit C3H yang mengalami stress”

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada dr.Djoko Handoyo, SpB(K) Onk dan Prof. Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK sebagai dosen pembimbing, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, sumbangan pikiran, serta kesabarannya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, SpAnd, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD, Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. dr. Soejoto, SpKK(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

4. Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K) FIAC, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang
6. dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU, Ketua Program Studi PPDS I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
7. dr. Hariadi, SpPA(K), Kepala Instalasi Patologi Anatomi RSUD Sardjito FK UGM Yogyakarta.
8. Tim penguji dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
9. Semua rekan sejawat Residen Bedah FK UNDIP yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.
10. Ucapan terima kasih khusus kepada orang tuaku, isteri dan anak-anakku yang telah memberikan dukungan moril dan material untuk keberhasilan studi saya.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Semarang, Maret 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP SINGKAT	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latarbelakang	1
1.2. Rumusan masalah	3
1.3. Tujuan penelitian	4
1.3.1. Tujuan umum	4
1.3.2. Tujuan khusus	4
1.4. Manfaat penelitian	4
1.5. Orisinalitas	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Kanker payudara	7
2.1.1. Etiologi dan patogenesis	7
2.1.2. Klasifikasi	9

2.2	Respon imunologik terhadap sel tumor	14
2.3.	Mekanisme efektor dalam melawan tumor	18
2.3.1.	Peran makrofag dalam respon anti tumor	18
2.3.2.	Antibodi yang diproduksi limfosit B berperan dalam sitotoksisitas sel tumor	19
2.3.3.	Limfosit T sebagai efektor anti tumor	20
2.3.4.	Sel Natural Killer (NK) sebagai efektor anti tumor	25
2.4.	Granzyme	29
2.5.	Perkembangan massa tumor	31
2.6.	Pengaruh stres terhadap respon imunitas seluler	33
2.7.	Peran Echinacea	34
2.7.1	Latar belakang Echinacea.....	34
2.7.2	Manfaat Echinacea.....	36
2.7.3	Keamanan Echinacea.....	38
2.7.4	Dosis.....	39
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KONSEP		40
3.1.	Kerangka teori	40
3.2.	Kerangka Konsep	41
3.3.	Hipotesis Penelitian	41
BAB 4 METODE PENELITIAN		42
4.1.	Rancangan penelitian	42
4.2.	Populasi dan Sampel penelitian	42
4.2.1.	Populasi.....	42
4.2.2.	Sampel	43
4.3.	Waktu dan lokasi penelitian	44
4.4.	Variabel penelitian	44
4.4.1.	Variabel bebas	44
4.4.2	Variabel intermediat	44
4.4.3.	Variabel tergantung	44

4.4.4. Definisi operasional	44
4.5. Bahan dan alat penelitian	47
4.5.1. Bahan untuk perlakuan	47
4.5.2. Bahan transplantasi jaringan tumor pada mencit	47
4.5.3. Bahan untuk pemeriksaan histopatologi rutin	48
4.5.4. Alat transplantasi jaringan tumor pada mencit	48
4.5.5. Alat untuk pembuatan sediaan Histopatologi	48
4.5.6. Alat untuk pewarnaan imunohistokimia	49
4.5.7. Alat untuk pengukuran diameter tumor	49
4.5.8. Alat untuk pengamatan dan dokumentasi sediaan	49
4.6. Pelaksanaan penelitian	49
4.7. Prosedur pemeriksaan	50
4.7.1. Prosedur transplantasi tumor	50
4.7.2. Prosedur pengukuran diameter tumor	51
4.7.3. Prosedur pembuatan preparat histopatologi	51
4.8. Cara mengumpulkan data	54
4.9 Alur kerja	55
4.10. Analisis data	56
4.11. Etika Penelitian	56
BAB 5 HASIL	57
5.1. Ekspresi Granzyme	57
5.2. Perkembangan massa tumor	58
BAB 6 PEMBAHASAN	60
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	63
DAFTAR PUSTAKA	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar-1. Tahapan sitolitik sel target oleh CTLs	18
Gambar-2. Fungsi sel-sel Th1	24
Gambar-3. Fungsi sel-sel Th2	24
Gambar-4. Pengenalan sel target oleh sel-NK	29
Gambar-5. Struktur kristal kimia dari granzyme B	30
Gambar-6. Mekanisme CTL melisiskan sel target	33
Gambar-7. Mekanisme yang terjadi pada stress dan sistem imun.....	34
Gambar-8. Box Plot granzyme	58
Gambar-9. Box Plot massa tumor.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel-1 Nilai rata-rata perhitungan ekspresi Granzyme	57
Tabel-2 Nilai rata-rata perkembangan massa tumor	58

DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran hasil perhitungan statistik dengan SPSS 15.0 for window ..	68
2. Lampiran hasil pemeriksaan mikroskopik tumor	74
3. Lampiran gambar mencit C3H	75
4. Ethical Clearence	76

ABSTRAK

Latar belakang : Echinacea mengandung zat aktif yang dapat meningkatkan aktifitas sel mononuklear pada sistim imunitas seluler. Adanya stress akan menekan imunitas pada penderita kanker payudara. Echinacea akan memberikan manfaat berupa peningkatan ekspresi granzyme sel mononuklear. Granzyme akan menginduksi apoptosis yang akan mempengaruhi perkembangan massa tumor

Tujuan : Membuktikan pengaruh echinacea terhadap ekspresi granzyme dan perkembangan massa tumor pada mencit C3H karsinoma payudara yang diberi stress

Metoda : Penelitian *pre and post test control group design* pada hewan coba mencit C3H. Kelompok kontrol : mencit C3H standar, kelompok P1: mencit C3H yang diberi stress renjatan listrik, kelompok P2: mencit C3H yang diberi stress renjatan listrik dan Echinacea. Setelah inokulasi tumor, diberikan perlakuan, kemudian diukur ekspresi granzyme sel tumor dan massa tumor. Dilakukan uji *One way Anova* dan uji beda untuk masing-masing kelompok dengan menggunakan *Post Hoc Bonferoni Test* dan *uji korelasi pearson* antara ekspresi granzyme dan perkembangan massa tumor

Hasil : Terdapat perbedaan bermakna pada ekspresi granzyme ($p < 0,001$), antara kelompok kontrol dan kelompok P1, antara kelompok P1 dan P2, tapi tidak bermakna antara kontrol dan P2 ($p = 0,363$). Terdapat perbedaan bermakna pada perkembangan massa tumor ($p < 0,001$), antara kelompok kontrol dan kelompok P1, antara kelompok P1 dan P2, tapi tidak bermakna antara kontrol dan P2 ($p = 0,453$). Terdapat korelasi negative antara ekspresi granzyme dan massa tumor

Simpulan : Terdapat peningkatan yang signifikan pada ekspresi granzym sel kanker dan perbedaan perkembangan massa tumor pada mencit yang diberi *Echinacea sp*

Kata kunci : *Echinacea sp, granzyme, perkembangan massa tumor*

ABSTRACT

Echinacea contains some active compounds which could induce mononuclear cells activity. Patients with breast carcinoma and stress, the immunity was depressed. *Echinacea* will increase mononuclear cell granzyme expression. Granzyme is able to induce apoptosis that will influence tumour mass progression.

Objectives : To prove the influence of *Echinacea* on mononuclear cell granzyme expression and tumour mass in C3H mice with breast carcinoma and stress.

Methods: Pre and post test control group design experiment in C3H mice. Control group: standard C3H mice, group 1: C3H mice with stress aroused by applying electric shock, group 2: C3H mice with stress aroused by applying electric shock and treated with *Echinacea*. After tumor inoculation, the subjects are treated accordingly, and afterwards mononuclear cell granzyme expression and tumour mass progression were measured. One way Anova test and difference test were applied for each group by using Post Hoc Bonferoni Test. Pearson correlation used as statistical analysis of granzyme expression and tumour mass progression

Results:

There was a significant difference in granzyme expression ($p < 0,001$) between control group and group-1 and between group-1 and group-2, but no significant difference ($p = 0,363$) between control group and group-2.

There was a significant difference Tumour mass ($p < 0,001$) between control group and group-1 and between group-1 and group-2, but no significant difference ($p = 0,453$) between control group and group-2. The statistically significant negative correlation between granzyme and tumour mass progression ($cc -0,925$).

Conclusion: There was a significant elevation of granzyme expression production and lower tumour mass progression in mice treated with *Echinacea* sp.

Keywords: *Echinacea* sp, granzyme, tumor mass progression