

**PENGARUH KOMBINASI CYCLOPHOSPHAMIDE -
TRANSFER FACTOR TERHADAP JUMLAH SEL T CD4⁺
PADA ADENOCARSINOMA MAMMA MENCIT C3H**

*THE EFFECT OF CYCLOPHOSPHAMIDE – TRANSFER FACTOR
COMBINATION ON SEL T CD4⁺ IN C3H MICE WITH BREAST
CARCINOMA*



T E S I S

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S2
dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah**

**M Ali Shodiq
G3A006008**

**PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2011**

TESIS

**PENGARUH KOMBINASI CYCLOPHOSPHAMIDE -
TRANSFER FACTOR TERHADAP SKOR SEL T
CD4⁺ PADA ADENOCARSINOMA MAMMAE
MENCIT C3H**

Disusun oleh :

**M ALI SHODIQ
G3A006008**

Menyetujui

Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

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

Prof.dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.ParK
NIP. 130 529 451

Mengetahui :

Ketua
Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana Universitas
Diponegoro Semarang

Ketua
Program Studi PPDS I Bedah
Universitas Diponegoro Semarang

DR. dr. Winarto, SpMK, Sp.M(K)
NIP. 130 675 157

dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU
NIP. 194505281988011001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya 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.

RIWAYAT HIDUP



A. Identitas

Nama : dr. M Ali Shodiq
Tempat / Tgl lahir : Tuban / 12 Agustus 1974
Alamat : Jl. Tampomas Selatan 16 Semarang
Agama : Islam
Jenis kelamin : Laki-laki
Istri : Eko Retno Poerwahyuningsih
Anak : Daniswara Laksmi Binti Ratna

B. Riwayat Pendidikan

1. MI Jatisari Senori Tuban Jatim : Lulus tahun 1983
2. MTS Jatisari Senori Tuban Jatim : Lulus tahun 1989
3. SMA A Wahid Hasyim Jombang Jatim : Lulus tahun 1992
4. FK UNIBRAW Malang Jatim : Lulus tahun 2000
5. PPDS I Ilmu Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. Megister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang Jawa Tengah.

KATA PENGANTAR

Seiring dengan selesainya penyusunan tesis ini, puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala limpahan kasih sayang dan rahmat-NYA sehingga kami dapat menyelesaikan tesis ini. Salam dan sholawat senantiasa tersampaikan kepada junjungan kami Nabi Muhammad SAW atas segala suri tauladannya.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini tidak akan mampu diselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati kami mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. DR.dr. Susilo Wibowo, Sp.And, Rektor UNDIP Semarang,
2. Prof.Drs.Y.Warella, MPA, PhD, Direktur Program Pasca sarjana UNDIP,
3. DR. dr. Winarto,Sp.MK, Sp.M selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. Prof.DR.dr.H.Tjahjono,SpPA(K),FIAC selaku rektor UNDIP / RS dr. Kariadi Semarang.
5. dr.Djoko Handojo,SpB,SpB.Onk, sebagai Kepala Bagian Bedah dan juga sebagai pembimbing utama tesis kami. Terimakasih atas segala kemudahan, bimbingan dan dorongan morilnya.
6. dr.Sidharta Darsojono, SpB, SpU, sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Spesialis Bedah FK UNDIP Semarang, atas kemudahan dalam perijinan penyusunan tesis ini.

7. Prof.dr.Edi Dharmana,PhD,SpPark, sebagai pembimbing kedua kami.
Terimakasih atas waktu dan kesabarannya dalam membimbing penulisan tesis kami
8. dr. Harijadi, Sp.PA(K), Kepala Instalasi Patologi Anatomi RSUD dr Sardjito
FK UGM Yogyakarta.
9. dr.Siti Amarwati, SpPA(K), Ahli Patologi Anatomi RS dr. Kariadi / FK
UNDIP Semarang
10. Tim Penguji dan narasumber yang telah memberikan masukan, arahan,
dalam penelitian dan penulisan tesis kami.
11. Dosen pengajar kami di Magister Ilmu Biomedik dan PPDS Bedah atas
segala bimbingannya.
12. Istri, Eko Retno P, SE, dan anakku Daniswara atas perhatian dan
supportnya dalam menyusun tesis ini.
13. Semua pihak yang membantu kelancaran proses penelitian kami.

Semoga Allah membalas segala kebaikan dan melimpahkan hidayahNya untuk kita semua.

Semarang, Februari 2011

M Ali Shodiq

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iv
RIWAYAT HIDUP SINGKAT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL dan DIAGRAM	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	4
1.3. Tujuan penelitian	5
1.3.1. Tujuan umum	5
1.3.2. Tujuan khusus	5
1.4. Manfaat penelitian	5

1.5. Keaslian Penelitian	6
2. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Kanker payudara	8
2.1.1. Etiologi dan patogenesis	8
2.1.2. Klasifikasi	10
2.2. Imunosurveillance kanker	13
2.3. Respon Immunologik Terhadap Sel Kanker.....	14
2.3.1. Peranan sistem imun seluler terhadap sel kanker.....	14
2.3.2. Limfosit T sebagai efektor anti tumor	17
2.3.3. Peran sel T CD4 ⁺ dalam respon imunitas seluler	20
2.3.4. Peranan sistem imun humoral terhadap sel kanker	23
2.4. Immunological escape.....	23
2.5. Transfer Factor	27
2.5.1. Latar belakang	27
2.5.2. Dosis <i>Transfer Factor</i>	28
2.6. Cyclophosphamide.....	28
3. KERANGKA TEORI, KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	31
3.1. Kerangka Teori	31
3.2. Kerangka Konsep	31
3.3. Hipotesis Penelitian	32

4. METODE PENELITIAN	33
4.1. Desain penelitian	33
4.2. Populasi dan Sampel	34
4.2.1. Populasi	34
4.2.2. Sampel	35
4.3. Waktu dan lokasi penelitian	36
4.4. Variabel penelitian	36
4.4.1. Variabel bebas	36
4.4.2. Variabel tergantung	36
4.5. Definisi operasional	36
4.5.1. Transfer factor	36
4.5.2. Cyclophosphamid	37
4.5.3. Skor Sel T CD4 ⁺	37
4.6. Alat dan bahan penelitian	37
4.6.1. Bahan dan alat.....	37
4.6.2. Prosedur pengumpulan data	38
4.7. Pelaksanaan Penelitian.....	39
4.7.1. Alur kerja	40
4.8. Etika Penelitian	40

4.9. Analisa data.....	41
5. HASIL PENELITIAN	42
6. PEMBAHASAN	46
7. SIMPULAN DAN SARAN	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	55

DAFTAR TABEL dan DIAGRAM

Tabel. Orisinalitas Penelitian.....	6
Diagram. Nilai rerata jumlah sel T CD4 ⁺	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peran limfosit T sebagai efektor anti tumor	19
Gambar 2. Respon imun terhadap antigen	22
Gambar 3. Respon imun terhadap sel kanker	26
Gambar 4. Bentuk molekul dan <i>Cross-link</i> pada <i>Cyclophosphamid</i>	29

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	55
Lampiran 2	56
Lampiran 3	57
Lampiran 4	61
Lampiran 5	62
Lampiran 6	63
Lampiran 7	64

ABSTRAK

Latar belakang : *Transfer factor* adalah ekstrak dari kolustrum yang merupakan oligoribonukleotida yang dianggap sebagai imunostimulan untuk terapi alternatif. Penderita kanker payudara akan mengalami penurunan sistem imun. Sel T CD4⁺ merupakan salah satu respon imunitas seluler pada kanker. Apakah Tansfer factor dapat meningkatkan jumlah sel T CD4⁺.

Tujuan : Untuk menganalisa efek pemberian *cyclophosphamide-transfer factor* terhadap jumlah sel T CD4⁺ pada Adenocarcinoma mammae mencit C3H

Metode : Penelitian eksperimental laboratorik dengan desain “*Randomized Post test only control group*”. Menggunakan mencit betina C3H murni berjumlah 20 ekor. Sampel dibagi 4 kelompok : K sebagai kontrol, P1 diberi *cyclphosphamide*, P2 diberi *transfer factor* dan P3 diberi kombinasi *cyclophosphamide-transfer factor*. Sebagai variabel tergantung adalah jumlah sel T CD4⁺. Analisis perbedaan antara keempat kelompok menggunakan uji ANOVA dengan tingkat kepercayaan 95 %.

Hasil : Perbedaan jumlah sel T CD4⁺ diperoleh nilai $p=<0,001$ antara kelompok kontrol (K) terhadap kelompok perlakuan (P1,P2,P3) dan antara kelompok perlakuan yang diberi kombinasi *cyclophosphamide-transfer factor* terhadap kelompok perlakuan yang diberi *Cyclophosphamide* saja atau *transfer factor* saja. Tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah sel T CD4⁺ pada kelompok perlakuan yang diberi *Cyclophosphamide* saja dibanding dengan kelompok perlakuan yang diberi *transfer factor* saja.

Kesimpulan : Terdapat peningkatan Jumlah sel T CD4⁺ yang signifikan pada adenocarcinoma mammae mencit C3H yang diberi *cyclophosphamide-transfer factor*.

Kata Kunci : *Transfer Factor, cyclophosphamide*, sel T CD4⁺, adenocarcinoma mammae

ABSTRACT

Background : *Transfer factor* are extracts from Colostrum, which is considered as an immunostimulant oligoribonukleotida for alternative therapies. Breast cancer patients will experience a decline in the immune system. CD4⁺ T cells is one of the cellular immune response to cancer. Is *Transfer factor* may increase the number of CD4⁺ T cells.

Objective : To analyze the effect of *cyclophosphamid-transfer factor* to the number of CD4⁺ T cells in C3H mice mammary Adenocarcinoma.

Methods : The research laboratory experimental design with "*Randomized post-test only control group*." Using pure C3H female 20 mice amounted. Samples were divided into 4 groups : K as a control, P1 given *cyclphosphamide*, P2 and P3 were given transfer factor were given a combination of *cyclophosphamide-transfer factor*. As the dependent variable is the number of CD4⁺ T cells. Analysis of differences between the four groups using ANOVA with 95% confidence level.

Results : The difference in the number of CD4⁺ T cells obtained value of $p = <0.001$ between the control group (K) to the treatment group (P1, P2, P3) and between treatment groups are given a combination of *Cyclophosphamide-transfer factor* to the treatment group who were given *Cyclophosphamide* alone or *transfer factor* alone. There was no significant difference in the number of CD4⁺ T cells in treatment groups that were given *Cyclophosphamide* alone compared with the treatment group who were given *transfer factor* only.

Conclusion : There is increased number of CD4⁺ T cells significantly in C3H mice mammary adenocarcinoma who were given *cyclophosphamide-transfer factor*.

Keywords: *Transfer Factor*, *cyclophosphamide*, CD4⁺ T cells, mammary adenocarcinoma