

JUMLAH MAKROFAG DAN INDEKS APOPTOSIS SEKITAR JARINGAN TUMOR
PADA PENDERITA KEGANASAN PAYUDARA STADIUM III B YANG
MENDAPAT INJEKSI VITAMIN C

*MACROPHAGE NUMBER AND APOPTOSIS INDEX SURROUND TUMOUR TISSUE
IN IIIB STAGE BREAST CANCER PATIENT RECEIVING VITAMIN C INJECTION*



Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Bedah

Shofia Agung Priyanto

PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH RSDK UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2011

TESIS

JUMLAH MAKROFAG DAN INDEKS APOPTOSIS SEKITAR JARINGAN TUMOR
PADA PENDERITA KEGANASAN PAYUDARA STADIUM III B YANG
MENDAPAT INJEKSI VITAMIN C

Disusun Oleh :

Shofia Agung Priyanto

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

Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

Dr. H. Darwito,SH,SpB (K) Onk
NIP. 196002031988031003

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

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

LEMBAR 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, Januari 2011

Penulis

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr. Shofia Agung Priyanto
NIM Magister Biomedik : G4A002021
NIM PPDS I Bedah : G3A002021
Tempat / Tgl lahir : Sukoharjo / 05 Januari 1974
Agama : Islam
Jenis kelamin : Laki-laki
Istri : dr. Tri Kartika Setyarini
Anak : Aurellia Vanya Natasya Shofie
Ariadne Arlene Ivanka Shofie
Almira Nadya Nabila Shofie

Riwayat Pendidikan

1. SD Muh. Wonorejo, Sukoharjo : Lulus tahun 1986
2. SMP Negeri 1 Mojolaban, Sukoharjo : Lulus tahun 1989
3. SMA Negeri 1 Surakarta : Lulus tahun 1992
4. FK UNDIP Semarang : Lulus tahun 2000
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
7. 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 :

“JUMLAH MAKROFAG DAN INDEKS APOPTOSIS SEKITAR JARINGAN TUMOR PADA PENDERITA KEGANASAN PAYUDARA STADIUM III B YANG MENDAPAT INJEKSI VITAMIN C”

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. H. Darwito,SH, 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. Sudharto Prawata Hadi, MES, Ph.D, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr. dr. Anies, M.Kes, PKK, Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. dr. Endang Ambarwati, SpRM, 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. Djoko Handojo, SpB(K)Onk, Ketua SMF Bedah RSUP Dr.Kariadi / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
7. dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU, Ketua Program Studi PPDS I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. dr Bambang Eko Putranto , SpPA(K), Kepala Instalasi Patologi natomi RSUP Dr. Kariadi Semarang.
9. dr. M.I. Tjahjati ,SpPK(K) , Kepala Instalasi Patologi Klinik laboratorium Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang.
10. dr. Ika Pawitra Miranti, SpPA.Mkes, dr. H.Soemarno,Msi.Med. SpPA , yang bersedia meluangkan waktu untuk membimbing cara pembuatan preparat dan pembacaan preparat tumor yang kami teliti.
11. Tim penguji dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
12. Semua rekan sejawat Residen Bedah FK UNDIP yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.
13. Sejawat residen Patologi Anatomi dan Patologi Klinik Yang telah membantu dalam membuat sample data penelitian ini
14. Ucapan terima kasih khusus kepada orang tuaku, 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, Januari 2011

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN	iv
RIWAYAT HIDUP SINGKAT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	4
1.3. Tujuan penelitian	4
1.4. Manfaat penelitian	5
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
2.1.3. Stadium klinik kanker payudara	10
2.2. Kemoterapi	11
2.2.1. Mekanisme kerja kemoterapi	11
2.2.2. Obat kemoterapi	13
2.2.3. Respon kemoterapi	14
2.3. Peranan sistem imun terhadap sel kanker.....	15
2.3.1. Imunosurveillance kanker.....	15
2.3.2. Immunological escape.....	15
2.3.3. Respon imun selular dan hormonal terhadap sel tumor.....	17
2.4. Apoptosis	24
2.5. Vitamin C	25
2.5.1. Latar belakang.....	25
2.5.2. Farmakologi	26
2.5.3. Mekanisme Vitamin C pada pengobatan kanker.....	28
2.5.4. Dosis.....	31
2.5.5. Efek samping Vitamin C	32
BAB 3. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS	33
3.1. Kerangka Teori.....	33
3.2. Kerangka Konsep	34

3.3. Hipotesis	34
BAB 4. METODE PENELITIAN	35
4.1. Ruang lingkup penelitian.....	35
4.2. Tempat dan waktu penelitian.....	35
4.3. Jenis dan rancangan penelitian.....	35
4.4 Skema penelitian.....	35
4.5. Populasi dan sampel.....	36
4.6. Besar sampel	37
4.7. Bahan dan cara kerja	38
4.8. Definisi operasional	39
4.9. Analisis data	40
4.10. Etika penelitian	40
BAB V . HASIL	41
BAB VI. PEMBAHASAN.....	46
BAB VII.SIMPULAN DAN SARAN.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Respon imun terhadap sel kanker.....	23
Gambar 2. Peran makrofag, sel Nk, CTL terhadap sel target.....	23
Gambar 3. Proses apoptosis.....	27
Gambar 4. Mekanisme Transport Vitamin C.....	29

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik kelompok kontrol dan perlakuan	41
Tabel 2. Perbedaan jumlah makrofag pre test dan post test kelompok kontrol	42
Tabel 3. Perbedaan indeks apoptosis pre test dan post test kelompok kontrol	43
Tabel 4. Perbedaan jumlah makrofag pre test dan post test kelompok perlakuan ..	43
Tabel 5. Perbedaan indeks apoptosis pre test dan post test kelompok perlakuan ...	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Inform consent	56
Lampiran 2.Statistik	59
Lampiran 3. Ethical Clearance	

ABSTRAK

Latar belakang : Vitamin C dilaporkan memiliki kemampuan sebagai imunostimulator, maupun sebagai antitumor. Sebagai imunostimulator, vitamin C akan meningkatkan jumlah makrofag dan indeks apoptosis. Penderita dengan kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi akan mengalami penurunan sistem imun.

Tujuan: Membuktikan manfaat vitamin C sebagai imunostimulator terhadap imunitas seluler penderita keganasan payudara.

Metode : Penelitian eksperimental dengan rancangan randomized kontrol pre dan post test design dengan memberikan injeksi vitamin @ 2 ampul /hari (@ 1 gr.) selama 5 hari setelah kemoterapi neoadjuvant 3 kali pada pasien carcinoma ductus invasive semua grade IIIB. Randomisasi dilakukan secara sederhana . 22 penderita sebagai kelompok kontrol, dan 22 penderita adalah kelompok perlakuan yang menjalani kemoterapi ditambah injeksi vitamin C. Pada kedua kelompok, dilakukan pemeriksaan jumlah makrofag di sekitar sel tumor dan indeks apoptosis sel tumor dari sediaan tumor yang didapat setelah menjalani kemoterapi neoadjuvan dan paska operasi mastektomi..

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis

Hasil : Pada pasien yang mendapat injeksi vitamin C 2 gr / hari selama 5 hari setelah kemoterapi *neoadjuvant* ketiga terdapat peningkatan yang bermakna jumlah makrofag ($p=0.000$) dengan rerata peningkatan 1,50 dan indeks apoptosis ($p=0.000$) dengan rerata peningkatan 1,50.

Simpulan : Terdapat peningkatan jumlah makrofag , dan indeks apoptosis sekitar jaringan kanker pada pemberian *injeksi vitamin C 2 gr /hari* selama 5 hari pada penderita karsinoma mamma yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvant.

Kata kunci : *Vitamin C, jumlah makrofag, Apoptosis Indeks sekitar jaringan tumor, ca ductus invasif, kemoterapi.*

ABSTRACT

Background : Administration of vitamin C which has been reported to having effects as an immunostimulator and antitumour by increases macrophage number and apoptosis index. Breast cancer patients are likely to experience a decrease in immunity.

Objective: To provide evidence of vitamin C as an immunostimulator for the cellular immunity through augmentation of macrophage number and apoptosis index surround the tumor tissue in breast cancer who received injection of vitamin C 2 after the third neoadjuvant chemotherapy.

Methods: Randomized Clinical Trial with comparison group with pre and post test design. Treatment group was selected by simple randomization. Injection of vitamin C 2 gr/day for 5 days was administered to the treatment group after the third neoadjuvant chemotherapy. On the sixth day examine macrophage number and apoptosis index surround the tumor was conducted after mastectomy. Data analysis consists of descriptive analysis and hypotesis test.

Result There was an increase of macrophage number in treatment group compared with control group with $p= 0.000$, There was an increase of apoptosis in treatment group compared with control group with $p = 0.000$

Conclusion: Vitamin C increases the macrophage number and apoptosis index surround the tumor in IIIB stage breast cancer patients after the third neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: Vitamin C, macrophage, apoptosis inde,x breast cancer, chemotherapy.