

**PENGARUH PEMBERIAN *EICOSAPENTAENOIC ACID* ( EPA )  
TERHADAP JUMLAH SEL T CD4 PADA PASIEN KARSINOMA  
MAMAE STADIUM III YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI**

*THE EFFECTS OF EICOSAPENTAENOIC ACID (EPA)  
NUMBERS OF CD4 CELLS T IN PATIENT STAGE III BREAST  
CANCER RECEIVING CHEMOTHERAPY REGIMENT*



**Tesis**

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

**Eko Gunawan Sukowati**

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

SEMARANG 2011

**PENGARUH PEMBERIAN *EICOSAPENTAENOIC ACID* ( EPA )  
TERHADAP JUMLAH SEL T CD4 PADA PASIEN KARSINOMA  
MAMAE STADIUM III YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI**

Disusun oleh

Eko Gunawan Sukowati

Menyetujui:

Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. H. Darwito,SH, SpB, 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, SpMK, Sp.M  
NIP. 194906171978021001

dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU  
NIP. 194505281988011001

**LEMBAR MONITORING PERBAIKAN  
UJIAN TESIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal 25 Agustus 2011 atas :

Nama Mahasiswa : dr. Eko Gunawan Sukowati

Bagian : Ilmu Bedah

Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Eicosapentaenoic Acid (EPA ) Terhadap Jumlah Sel T CD4 Pada Pasien Karsinoma Mammae Stadium III Yang Mendapatkan Kemoterapi

No	Nama	Narasumber	Tanda Tangan	Tanggal
1.	dr. H. Darwito, SH, SpB, SpB(K)Onk	Pembimbing I		
2.	Prof. dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpPark	Pembimbing II		
3.	Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, SpPA(K), FIAC	Narasumber		
4.	dr. Djoko Handoyo, SpB, SpB(K)Onk	Narasumber		
5.	dr. Niken Puruhita, Mmed Sc, SpGK	Narasumber		
6.	Dr. dr. Andrew Johan, M.Si	Narasumber		
7.	Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM	Narasumber		
8.	dr. Neni Susilaningsih, M.Si	Narasumber		

\* Diletakkan di halaman setelah lembar Pengesahan Tesis.

## **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, 2011

Penulis

## RIWAYAT HIDUP SINGKAT

### A. IDENTITAS

Nama : dr. Eko Gunawan Sukowati  
NIM Magister Biomedik : G4.A0.05.004  
NIM PPDS I Bedah : G3.A0.05.001  
Tempat / Tgl lahir : Kudus, 30 Januari 1975  
Agama : Islam  
Jenis kelamin : Laki-laki  
Istri : Evyt Ike Taula, SIP.  
Anak : -

### Riwayat Pendidikan

1. SD Negeri II Getas Pejaten, Jati, Kudus, Jawa Tengah : Lulus tahun 1987
2. SMP Negeri I Kudus, Jawa Tengah : Lulus tahun 1990
3. SMA Negeri I Kudus, Jawa Tengah : Lulus tahun 1993
4. FK Univ. Islam Sultan Agung Semarang : Lulus tahun 2003
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. 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 Eicosapentaenoic Acid (EPA) Terhadap Jumlah Sel T CD4 Pada Pasien Karsinoma Mamae Stadium III Yang Mendapatkan Kemoterapi”**

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, 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. Rektor Universitas Diponegoro Semarang Prof. Drs. Sudharto Prawata Hadi, MES, PhD . yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh PPDS-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr. Dr. Susilo Wibowo, MS. Med, SpAnd , mantan Rektor Universitas Diponegoro Semarang dan pengajar Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

3. Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, Prof. Dr. dr. Anies, M.Kes, dan mantan direktur program Pascasarjana Prof. Drs. Y. Warella, MPA, Ph.D yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dr. Endang Ambarwati, SpKFR dan mantan Dekan dr. Soejoto, PAK, Sp.KK(K), yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
5. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM(K), DMM, para pengelola DR. dr. Andrew Johan MsiMed, yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan pengarahan dan dukungan moril selama pendidikan.
6. Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K) FIAC, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang.
7. Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS, dan mantan Direktur Utama Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang dr. Budi Riyanto, Sp.PD, M.Sc, yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk meneliti dan menempuh PPDS-1 di Bagian Ilmu Bedah/SMF Bedah di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
8. Dr. Djoko Handojo, SpB,SpB(K)Onk, selaku Kepala Bagian Bedah dan juga sebagai penhguji utama tesis kami. Terimakasih atas segala kemudahan, bimbingan dan dorongan morilnya.

9. dr.Sidharta Darsojono, SpB, SpU, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Spesialis Bedah FK UNDIP Semarang, atas kemudahan dan kebijaksanaannya dalam perijinan penyusunan tesis ini.
10. Tim Penguji dan narasumber yang telah memberikan masukan dan arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
11. Dosen pengajar kami di Magister Ilmu Biomedik dan PPDS Bedah atas segala bimbingannya.
12. Semua rekan sejawat Residen Bedah FK UNDIP yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.
13. Ucapan terima kasih khusus kepada orang tua Ayahanda Djumadi Raharjo, SH, MT , Ibunda Herning Sri Suparmi dan mertua saya Bapak Suyatno, BA dan Ibu Sri Maula, Istriku tercinta Evyt Ike Taula, SIP dan adikku tersayang Dwi Guntoro Sukowati, ST, MT, dan istrinya Umi feriyanti, ST, juga adikku yang tersayang dr. Trias Farida Sukowati, dan Iparku Edik Susanto dan Keponakanku yang ganteng Ilham Yusuf Alvaro, dan adik iparku Evyt Andrian, dan semuanya yang telah memberikan dukungan semangat moril, spiritual, 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, 2011

Penulis



## ABSTRAK

**Latar belakang:** Penderita karsinoma mammae mengalami supresi sistem imun seluler. Kemoterapi yang diberikan pada penderita juga berperan dalam supresi sistem imun tersebut. *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) adalah asam lemak esensial yang dikenal mampu meningkatkan aktivitas sistem imun seluler.

**Tujuan:** Membuktikan adakah peningkatan jumlah sel T CD4 pada kelompok penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi dengan pemberian EPA dibanding tanpa pemberian EPA.

**Metoda:** Penelitian ini menggunakan *Randomized Control Group Pre and Post Test Design*. Empat puluh pasien karsinoma mammae ductus invasif stadium III B diinklusi dalam studi ini kemudian dibagi ke dalam dua kelompok sama besar. Kelompok pertama mendapat kemoterapi dan EPA sedang kelompok kedua hanya kemoterapi saja. Pemeriksaan jumlah sel CD4 dilakukan pada kedua kelompok sebelum terapi dan sesudah 20 hari masa studi. Analisis deskriptif dan uji beda dilakukan dengan program SPSS 15.0

**Hasil:** Dari hasil uji Mann Whitney tidak didapatkan perbedaan bermakna pada CD4 post perlakuan antara kelompok kontrol ( $579,5 \pm 228,0$ ) dan kelompok perlakuan ( $701,7 \pm 418,5$ ) dengan nilai p 0,495. Tidak pula didapatkan perbedaan bermakna pada selisih CD4 antara kelompok kontrol ( $-79,6 \pm 205,62$ ) dan kelompok perlakuan ( $-70,7 \pm 765,7$ ), dengan nilai p 0,355. Uji Wilcoxon menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan pre ( $772,4 \pm 679,9$ ) dan post terapi EPA ( $701,7 \pm 418,5$ ) dengan nilai p 0,495.

**Simpulan:** Jumlah sel T CD4 pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi CAF dan EPA lebih tinggi dibanding yang tidak mendapat EPA, walau tidak signifikan secara statistik. Kelompok yang tidak mendapatkan EPA mengalami penurunan jumlah sel T CD4 lebih besar dibanding dengan yang mendapatkan EPA.

**kata kunci :** *Eicosapentaenoic Acid* (EPA), jumlah sel T CD4, karsinoma mammae ductus invasif stadium III, kemoterapi.

## ABSTRACT

**Backgrounds:** Breast cancer patients in general are acquiring cellular immune system depression. Chemotherapy admitted to those patients is also playing role in their immune depression. *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) is an essential fatty acid which may increase cellular immune system activity.

**Purpose:** To Prove there any improvement of number of T cells CD4 at group of breast cancer patient experiencing chemotherapy with giving of EPA compared to without giving EPA.

**Methods:** This *Randomized Control Group Pre and Post Test Design* included 40 patients of breast cancer ductus invasive stadium IIIb. They were divided into 2 groups, first receiving chemotherapy and EPA, while second receiving chemotherapy only. CD4 cell count was measured in both groups before and after 20 days of therapy. Descriptive analysis and association study were performed with SPSS 15.0.

**Results:** Mann Whitney test results showed no significant difference of CD4 cell count post therapy between second ( $579,5 \pm 228,0$ ) and first group ( $701,7 \pm 418,5$ ) with p value 0,495. Differences of CD4 cell count between first ( $-70,7 \pm 765,7$ ) and second group ( $-79,6 \pm 205,62$ ) were also insignificant. Wilcoxon test showed insignificant differences in first group between pre ( $772,4 \pm 679,9$ ) and post therapy ( $701,7 \pm 418,5$ ) with p value 0,495.

**Conclusion :** Number of T cells CD4 breast cancer patient getting chemotherapy CAF and higher EPA compared to which is not got EPA, although signifikan doesn't statistically. Group that is is not gets EPA to experience degradation of number of bigger CD4 T cells compared to with getting EPA.

Keywords: *Eicosapentaenoic Acid*, CD 4 cell count, breast cancer ductus invasive stadium III, chemotherapy.

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR MONITORING .....	iii
SURAT PERNYATAAN .....	iv
RIWAYAT HIDUP .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
ABSTRAK .....	ix
DAFTAR ISI .....	xi
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar belakang .....	1
1.2. Rumusan masalah .....	6
1.3. Tujuan penelitian .....	6
1.4. Manfaat penelitian .....	6
1.5. Keaslian Penelitian .....	7
BAB 2. KEPUSTAKAAN .....	8
2.1. Kanker payudara .....	8
2.1.1. Etiologi kanker payudara .....	8
2.1.2. Karsinogenesis .....	9
2.1.3. Klasifikasi kanker payudara .....	11
2.1.4 Stadium kanker payudara .....	16
2.1.5 Modalitas kanker payudara .....	16
2.2. Kemoterapi .....	18

2.2.1. Mekanisme kerja kemoterapi .....	19
2.2.2. Obat kemoterapi .....	21
2.2.3. Respon kemoterapi .....	24
2.3. Respon imunologi terhadap sel kanker .....	25
2.3.1. Antigen tumor .....	25
2.3.2. Peran sistem imunitas pada tumor.....	26
2.3.3. Limfosit T-Helper (CD4) sebagai efektor anti tumor .....	28
2.3.4. Peran Sel T CD4 dalam respons imunitas seluler.....	31
2.4. Eicosapentaenoic acid .....	35
2.4.1. Peran <i>Eicosapentaenoic Acid</i> (EPA) .....	35
2.4.2. Peran <i>Eicosapentaenoic Acid</i> (EPA) terhadap anti tumor .....	36
2.4.3. Mekanisme <i>Eicosapentaenoic Acid</i> (EPA) .....	37
2.4.4. Dosis dan lama pemberian .....	39
<b>BAB 3. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>40</b>
3.1. Kerangka Teori.....	40
3.2. Kerangka Konsep .....	41
3.3. Hipotesis .....	41
<b>BAB 4. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>42</b>
4.1. Rancangan penelitian.....	42
4.2. Tempat & waktu penelitian.....	43
4.3. Subyek penelitian.....	43
4.4 Besar Sampel .....	44
4.5. Identifikasi variabel.....	44

4.6. Definisi operasional .....	44
4.7 Bahan dan Alat Cara Kerja .....	44
4.8. Cara kerja .....	45
4.9. Alur Penelitian .....	47
4.10. Analisa data .....	48
4.11. Etika Penelitian .....	49
BAB 5. HASIL PENELITIAN .....	50
BAB 6 PEMBAHASAN .....	54
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN .....	58
DAFTAR PUSTAKA .....	59
LAMPIRAN .....	65

#### DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Fungsi sel-sel Th 1 .....	34
Gambar 2. Fungsi sel-sel Th2 .....	34