

**PENGARUH PEMBERIAN *EICOSAPENTAENOIC ACID* TERHADAP JUMLAH SEL T CD8+ DALAM DARAH PERIFER PASIEN KANKER PAYUDARA STADIUM III B DENGAN KEMOTERAPI CAF SIKLUS PERTAMA**

***THE EFFECT OF EICOSAPENTAENOIC ACID ON THE NUMBERS OF CD8+ T CELLS IN PERIPHERAL BLOOD OF STAGE III B BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING CAF CHEMOTHERAPY FIRST CYCLE***



**Tesis**

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

**Rudiyuwono Raharjo**

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

**Lembar Pengesahan**

**PENGARUH PEMBERIAN EICOSAPENTAENOIC ACID  
TERHADAP JUMLAH SEL T CD8+ DALAM DARAH PASIEN KANKER  
PAYUDARA STADIUM III B DENGAN KEMOTERAPI CAF SIKLUS  
PERTAMA**

**Disusun oleh :**

Rudiyuwono Raharjo

**Disetujui oleh:**

Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

**dr. H. Darwito,SH, SpB, SpB (K) Onk   Prof.dr. Edi Dharmana, MSc, PhD,  
Sp.ParK**

NIP. 196002031988031003

NIP. 194703121976031001

**Mengetahui :**

Ketua Program Studi

Ketua Program Studi

Magister Ilmu Biomedik

PPDS I Ilmu Bedah Fakultas

kedokteran

Program Pasca Sarjana Undip

Universitas Diponegoro

**DR. dr. Winarto, SpMK, Sp.M (K), DMM  
SpB, SpU**

NIP. 194906171978021001  
194505281988011001

**dr. Sidharta Darsoyono,  
NIP.**

**LEMBAR MONITORING PERBAIKAN  
TESIS**

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Ujian Tesis** yang diajukan pada tanggal Desember 2011 atas:

Nama Mahasiswa : dr Rudyuwono Raharjo

Bagian : Ilmu Bedah

Judul : **PENGARUH PEMBERIAN *EICOSAPENTAENOIC ACID* TERHADAP JUMLAH SEL T CD8+ DALAM DARAH PERIFER PASIEN KANKER PAYUDARA STADIUM III B DENGAN KEMOTERAPI CAF SIKLUS PERTAMA**

No	Nama	Narasumber	Tanda Tangan	Tanggal
1	dr. H. Darwito, SH,SpB(K)Onk	Pembimbing I		
2	Prof.dr.Edi Dharmana, PhD,Sp.ParK	Pembimbing II		
3	Prof.DR.dr.H.Tjahjono,Sp.PA(K)FIAC	Narasumber		
4	Dr.drg.Henry Setyawan S, M.Sc	Biostatistik		
5	Dr.Djoko Handojo,Sp.B(K)Onk	Narasumber		
6	Prof.dr.Lisyani Suromo,Sp.PK(K)	Narasumber		
7	Dr.dr.Winarto,Sp.MK,Sp.M(K)	Narasumber		
8	dr. Neni Susilaningsih,M Si	Narasumber		
9	Dr.dr Andrew Johan, M Si	Narasumber		

## **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, November 2011

Rudiyuwono Raharjo

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : dr Rudiyuwono Raharjo  
NIM Magister Biomedik : G4A005012  
NIM PPDS I ILMU BEDAH : G3A005005  
Tempat / Tanggal lahir : Semarang / 22 Mei 1980  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Laki – laki

### B. Riwayat Pendidikan

SD Kepodang Jakarta Pusat : Lulus tahun 1992  
SMP Negeri 1 Jakarta Pusat : Lulus tahun 1995  
SMU 17 Agustus 1945 Jakarta Selatan : Lulus tahun 1998  
FK Undip Semarang : Lulus tahun 2004  
PPDS I Ilmu Bedah : Juli 2005 – Sekarang  
Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana Undip : Juli 2005 – Sekarang

### C. Riwayat Keluarga

Nama orangtua : Ayah : dr Ariono Arianto, SpB,SpBA  
Ibu : dr Rudianti PS Ariono, MARS  
Nama Istri : dr Rery Budiarti, MSi.Med, Sp.THT-KL  
Nama Anak : Rhaya Praharsini

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur dipanjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Pengaruh pemberian *Eicosapentaenoic Acid* terhadap jumlah sel T CD8+ dalam darah pasien kanker payudara stadium III B dengan kemoterapi CAF siklus pertama”

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. 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 P. Hadi, MES, PhD, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr. dr. Anies, MKes, PKK, Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. dr. Endang Ambarwati, SpRM(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
4. DR.dr. Winarto, SpMK, SpMK, 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, SpBOnk, Ketua Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang.
7. dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU, Ketua Program Studi PPDS I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. Tim penguji dan 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 tua, mertua, istri dan anak saya, yang telah memberikan dukungan moril dan material untuk keberhasilan studi saya.
11. Seluruh Staff Pengajar Bagian Bedah FK Undip
12. Seluruh Staff tata usaha Bagian Bedah FK Undip
13. Seluruh Staff Paramedik Ruang Bedah
14. Ucapan terima kasih khusus kepada seluruh pasien yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini
15. Seluruh pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Semarang, 21 Nopember 2011

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING	iii
PERNYATAAN	iv
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
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 Penelitian .....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Karsinoma duktus invasif payudara stadium IIIB.....	7
2.1.1. Definisi.....	7
2.1.2. Etiologi.....	8



2.2.. Imunitas terhadap sel karsinoma duktus invasif.....	9
2.2.1. Peran sel T CD8+ pada karsinoma duktus invasif payudara...	9
2.2.2. Limfosit sel T CD8+ sebagai Efektor anti kanker.....	10
2.3. Terapi karsinoma duktus invasive payudara.....	12
2.3.1. Kemoterapi CAF .....	12
2.3.1.1. Adriamycin / Anthracyclin.....	14
2.3.1.2. Siklofosfamide.....	15
2.3.1.3.5- Fluorourasil.....	16
2.3.2. Respon kemoterapi.....	16
2.4. <i>Eicosapentaenoic acid</i> ( EPA ) .....	17
2.4.1. Peran EPA terhadap sistem imunitas.....	19
2.4.2. Peran EPA sebagai anti kanker .....	19
2.4.3. Mekanisme EPA terhadap sistem imunitas dan antikanker....	20
2.4.5. Dosis dan lama pemberian.....	22
<b>BAB 3. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>23</b>
3.1. Kerangka Teori.....	23
3.2. Kerangka Konsep .....	24
3.3. Hipotesis .....	24
<b>BAB 4. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
4.1. Ruang lingkup.....	25
4.2. Waktu & tempat penelitian.....	25
4.3 Populasi.....	25
4.3.1. Populasi Target.....	25

4.3.2. Populasi Studi.....	25
4.4 Desain penelitian.....	26
4.5. Sampel.....	27
4.5.1. Randomisasi.....	28
4.6. Variabel penelitian.....	28
4.7. Definisi Operasional.....	28
4.8. Alat dan Bahan penelitian.....	29
4.9. Cara kerja .....	30
4.9. Alur Penelitian .....	32
4.10. Analisis data.....	33
4.11. Etika penelitian ...	33
BAB 5. Hasil penelitian.....	34
5.1. Karakteristik pasien.....	34
5.2. Uji normalitas variable jumlah sel T CD8+ .....	35
5.3. Hasil uji beda variabel jumlah sel T CD8+ antar kelompok.....	35
5.4. Hasil uji beda jumlah sel T CD8+ sebelum dan sesudah.....	37
5.5. Pembahasan.....	38
BAB 6. SIMPULAN DAN SARAN.....	42
DAFTAR PUSTAKA .....	41

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel.</b>	<b>Judul Tabel</b>	<b>hal</b>
Tabel 1.	Daftar penelitian yang terkait	5
Tabel 2.	Hasil uji normalitas variabel jumlah sel T CD8+	33
Tabel 3.	Hasil uji beda jumlah sel T CD8+ antara kelompok kontrol dan perlakuan	34
Tabel 4.	Hasil uji beda jumlah sel T CD8+ antara sebelum dan sesudah perlakuan	35

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Sintesis Asam lemak Omega-3, Omega 6, Omega-9

Gambar 2. Kerangka teori

Gambar.3. Kerangka Konsep

Gambar 4. Bagan desain penelitian.

Gambar 5. Definisi Operasional

Gambar 6. Alur Penelitian

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Ethical Clearance

Lampiran 2: Informed Consent

Lampiran 3: Lembar persetujuan

Lampiran 4: Catatan harian subjek

Lampiran 5: Data Penelitian

Lampiran 6: Hasil pengolahan statistik SPSS 15.0

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Penderita karsinoma duktus invasif payudara yang mendapatkan kemoterapi akan mengalami supresi sistem imun seluler. *Eicosapentaenoic acid* (EPA) adalah asam lemak esensial yang dikenal mampu meningkatkan aktivitas sistem imun seluler. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian EPA terhadap jumlah sel T CD8+ pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi.

**Metode:** *Pre and post test randomized controlled Design*. Sampel adalah pasien karsinoma duktus invasif payudara stadium IIIB yang menjalani CAF siklus I. Dikelompokkan menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan penambahan EPA, serta dilakukan pemeriksaan jumlah sel T CD8+ sebelum dan 21 hari setelah kemoterapi pertama. Uji beda menggunakan uji Mann Whitney.

**Hasil:** Sampel sebanyak 40 pasien, 20 pasien pada kelompok kontrol mendapat kemoterapi CAF dan 20 pasien pada kelompok perlakuan mendapatkan kemoterapi CAF dengan pemberian EPA. Jumlah sel T CD8+ pada kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna 1131,7 (483 – 3506) dibanding kelompok kontrol 631,8 (227 – 1616) ( $p < 0,05$ ) dan diperoleh selisih jumlah sel T CD8+ yang berbeda bermakna sebelum dan 21 hari setelah kemoterapi pertama pada kedua kelompok penelitian ( $p < 0,005$ ).

**Simpulan:** Pemberian EPA dapat meningkatkan jumlah sel T CD8+ pada pasien karsinoma duktus invasif std III B yang mendapat kemoterapi

**Kata kunci :** Sel T CD8+, karsinoma duktus invasif payudara, stadium IIIB, kemoterapi CAF, *Eicosapentaenoic acid* (EPA).

## ABSTRACT

**Backgrounds:** Breast Chemotherapy agents in breast cancer's patients are also playing role in their immune depression. *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) is an essential fatty acid which may increase cellular immune system activity. The aim of this study is to evaluate the effect of EPA supplementation on stage III B breast cancer's patients CD8+ T cells count who received chemotherapy.

**Methods:** It was pre and post test randomized controlled design study. Samples were patients diagnosed with stage IIIB invasive ductal carcinoma of the breasts. Samples divided into control and treatment group with EPA supplementation and also tested for CD8+ T cells count before and 21 days after first cycle CAF chemotherapy. Test of difference using Mann Whitney.

**Results:** Samples obtained were 40 patients, 20 patients on control group received CAF chemotherapy and 20 patients on treatment group received CAF chemotherapy and EPA supplementation. CD8 + T cells count were significantly higher 1131,7 (483 – 3506) on treatment group compare to control 1131,7 (483 – 3506) ( $p < 0,05$ ). The CD8+ T cells difference were significantly different on both study group before and 21 days after first chemotherapy ( $p < 0,005$ ).

**Conclusion:** The CD8 + T cells count increase by the EPA given in stage IIIB ductal invasive carcinoma patient's who received chemotherapy.

**Keywords :** CD8+T cells, invasive ductal carcinoma of the breast stage III B, chemotherapy CAF, Eicosapentaenoic acid (EPA)