

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *NIGELLA SATIVADOSIS* BERTINGKAT TERHADAP INDEKS MITOSIS DAN PERUBAHAN DIAMETER MASSA TUMOR ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H

THE EFFECT OF NIGELLA SATIVA EXTRACT IN LEVELLED DOSE TO MITOTIC INDEX AND DIAMETER ALTERATION OF TUMOR MASS IN BREAST ADENOCARCINOMA OF C3H MICE



Tesis

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

Taufan Hidayat

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2012
TESIS**

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *NIGELLA SATIVADOIS* BERTINGKAT TERHADAP INDEKS MITOSIS DAN PERUBAHAN DIAMETER MASSA TUMOR ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H

disusun oleh :
Taufan Hidayat

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr.DjokoHandojo,SpB,SpB(K)Onk
NIP.194811191978021001

Prof.dr.EdiDharmana.MSc.Phd.SpPark
NIP. 194 70312 197603 1 001

Mengetahui :

KetuaProgram Studi Magister Ilmu
Biomedik Program Pascasarjana UNDIP

Ketua Program Studi Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran UNDIP

DR.dr.Winarto.Sp.MK.Sp.M(K), DMM
NIP.194 90617 197802 1 001

dr.Sahal Fatah. SpB. SpBTKV
NIP.195 71028198510

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 atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Maret 2012

Taufan Hidayat

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr. Taufan Hidayat
NIM Magister Biomedik : G4A006041
NIM PPDS I Bedah : G3A007014
Tempat/ Tgl Lahir : Purworejo, 21 Januari 1974
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SDN III Sedayu, Gombang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1987
2. SMPN II Gombang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1990
3. SMAN Gombang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1993
4. FK UI, Jakarta : Lulus tahun 1999
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang, Jawa Tengah

KATA PENGANTAR

Pujisyukur kami panjatkan kehadirat Tuhan yang telah memberikan rahmat dan berkat-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *NIGELLA SATIVA* DOSIS BERTINGKAT TERHADAP INDEKS MITOSIS DAN PERUBAHAN DIAMETER MASSA TUMOR ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H”.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pascasarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian/SMF Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Dengan tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang pengobatan herbal terutama di bidang onkologi khususnya pengaruh *Nigella sativa* terhadap indeks mitosis dan pertumbuhan/perubahan diameter massa tumor adenokarsinoma mamma.

Pada kesempatan yang baik ini, ingin kami menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. **dr. Djoko Handoyo, Sp.B, Sp.B(K)Onk** selaku Kepala Bagian / SMF Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang sekaligus pembimbing I yang telah memberikan semua petunjuk serta kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu

Biomedik dan atas segala waktu, tenaga, perhatian dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat selesai.

2. **Prof. dr. Edi Dharmana, M.Sc, Ph.D, Sp.ParK** guru sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini, atas segala waktu , tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat selesai.
3. **Prof. Drs. Sudharto P. Hadi, MS, Ph.D** selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
4. **dr. EndangAmbarwati, Sp.RM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. **dr. Sahal Fatah, Sp.B, Sp.BTKV** selaku Ketua Program Studi Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu Biomedik.
7. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro .
8. **Prof. Dr. dr. Anies, M.Kes, PKK.** Selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.
9. **DR. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM** selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.
10. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.

11. Semua rekan sejawat Residen Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, karyawan dan karyawan Bagian Bedah, karyawan dan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro serta staf yang telah membantu kami selama dalam penelitian sehingga penyusunan tesis, kami mengucapkan terimakasih.

Kami menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kami mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhirnya, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama kami menyelesaikan tesis ini.

Semarang, Maret 2012

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP SINGKAT.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR GRAFIK	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ABSTRAK.....	xv
ABSTACT.....	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Perumusan masalah	5
1.3. Tujuan penelitian	6
1.4. Manfaat penelitian	7
1.5. Orisinalitas	7
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Adenokarsinoma mamma.....	9
2.1.1.Diameter massa tumor adenokarsinoma mamma.....	12

2.2. Pembelahan mitosis dan indeks mitosis.....	13
2.2.1. Pembelahan mitosis.....	13
2.2.1.1. Interfase.....	13
2.2.1.2. Fase mitosis.....	17
2.2.2. Indeks mitosis.....	19
2.3. <i>Nigella sativa</i>	20
2.3.1. Peran <i>Nigella sativa</i> terhadap indeks mitosis dan pertumbuhan sel kanker.....	24
BAB 3. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS	26
3.1. Kerangka teori.....	26
3.2. Kerangka konsep	27
3.3. Hipotesis penelitian.....	27
BAB 4. METODE PENELITIAN	28
4.1. Rancangan penelitian.....	28
4.2. Sampel penelitian.....	29
4.3. Waktu dan lokasi penelitian.....	30
4.4. Variabel penelitian.....	30
4.5. Bahan dan alat penelitian.....	32
4.6. Pelaksanaan penelitian	34
4.7. Alur kerja	35
4.8. Prosedur penelitian	36
4.9. Analisis data	39
4.10. Persyaratan etik	39

BAB5. HASIL PENELITIAN	40
BAB 6. PEMBAHASAN.....	45
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN.....	49
7.1. Simpulan.....	49
7.2. Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Fase-fase dalam siklus sel.....	14
Gambar 2. Kontrol <i>cyclin-CDK</i> terhadap siklus sel	15
Gambar 3. Fase dalam mitosis.....	17
Gambar 4. Bunga dan daun serta biji <i>Nigella sativa</i>	20
Gambar 5. Kerangka teori.....	26
Gambar 6. Kerangka konsep.....	27
Gambar 7. Skema rancangan penelitian	29
Gambar 8. Alurkerja.....	35

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Grafik garis ukuran diameter tumor sebelum dan setelah perlakuan.....	41
Grafik 2. Hasil <i>Post Hoc test</i> indeks mitosis tumor.....	42
Grafik 3. Hasil <i>Post Hoc test</i> perubahan diameter massa tumor.....	43
Grafik 4. <i>Scatter plot</i> uji korelasi <i>Pearson</i> indek mitosis terhadap rerata perubahan diameter massa tumor.....	44

DAFTAR TABEL

	Hal
	aman
Tabel 1. Komposisi kimiawi <i>Nigella sativa</i>	21
Tabel 2. Komposisi <i>volatile oil Nigella sativa</i>	21
Tabel 3. Komposisi <i>fixed oil Nigella sativa</i>	22
Tabel 4. Hasil eksplorasi data.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Ethical clearance</i>	55
Lampiran 2. Foto-foto mencit saat dilakukan penelitian.....	56
Lampiran 3. Gambar mitosis sel pada preparat histologi adenokarsinoma mamma mencit.....	57
Lampiran 4. Analisa statistik penelitian.....	58

ABSTRAK

Latar belakang: Insidensi dan angka mortalitas kanker payudara di Indonesia tinggi namun modalitas terapi yang ada masih belum memberikan hasil yang memuaskan. *Nigella sativa* sering digunakan sebagai alternatif terapi kanker, termasuk kanker payudara. *Timoquinon* yang terkandung dalam *Nigella sativa* merupakan komponen minyak *volatile* terbesar (57,87%) dapat menghambat pertumbuhan dan berefek sitotoksik pada sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak *Nigella sativa* terhadap indeks mitosis dan perubahan diameter massa tumor adenokarsinoma mamma mencit C3H.

Metoda: penelitian eksperimental laboratorik *in vivo* pada adenokarsinoma mamma mencit C3H dengan desain "*post test only control group design*" untuk mengetahui indeks mitosis dan "*pre and post test control group design*" untuk perubahan diameter massa tumor. Hewan coba sebanyak 24 ekor tikus, dibagi dalam 4 kelompok secara random. Tiga kelompok perlakuan diberi ekstrak *Nigella sativa* dosis bertingkat 0,035, 0,0715, 0,14 mg/hari selama 3 minggu, dan satu kelompok sebagai kontrol. Setelah perlakuan 3 minggu diukur selisih diameter tumor (awal dan akhir penelitian) dan indeks mitosis. Perubahan diameter massa tumor dan indeks mitosis tiap kelompok dilakukan uji ANOVA dan uji korelasi *Pearson*.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna berupa penurunan indeks mitosis dan perubahan diameter massa tumor pada kelompok perlakuan dibanding kontrol ($p < 0,001$). Didapatkan korelasi positif dengan $p < 0,001$, $r = 0,910$ antara indeks mitosis dan pertumbuhan/perubahan diameter massa tumor.

Simpulan: *Nigella sativa* dapat menurunkan indeks mitosis dan menghambat pertumbuhan massa tumor adenokarsinoma mamma mencit C3H. Pemberian dosis bertingkat meningkatkan efek penurunan indeks mitosis dan hambatan pertumbuhan massa tumor (*dose-dependent*).

Kata kunci: *Nigella sativa*, indeks mitosis, diameter massa tumor, adenokarsinoma mamma.

ABSTRACT

Background: The incidence and mortality of breast cancer in Indonesia is high but the outcome of standard therapy for breast cancer is still not so good. *Nigella sativa* often used as an alternative in medicine treating cancer, including breast cancer. *Thymoquinone* is the highest component (57,87%) of volatile oil in *Nigella sativa* can inhibit the development of cancer cell and has cytotoxic effect. The objective of this study is to prove the difference of mitotic index and diameter alteration of tumor mass and to analyze the correlation between mitotic index and diameter alteration of tumor mass.

Methods: An *in vivo* experimental study on breast adenocarcinoma C3H mice with post test only control group design (mitotic index) and pre and post test control group design (diameter alteration of tumor mass). There were 24 mice, divided into 4 groups (random). Three treatment groups were administered *Nigella sativa* extract in levelled doses of 0.035, 0.0715, 0.14 mg/day for 3 weeks, and one group were act as control. The diameter alteration of tumor mass and mitotic index were analyzed with *ANOVA* test and *Pearson's* correlation test.

Results: There was significant difference in mitotic index and diameter alteration of tumor mass reduction in treatment groups compared with the control group ($p < 0,001$). There was a significant positive correlation between mitotic index and development/diameter alteration of tumor mass ($p < 0.001$, $r = 0.910$).

Conclusion: *Nigella sativa* is able to decrease mitotic index and reduce tumor mass progression. Administration in levelled -dose enhances the effect of reduction of mitotic index and tumor mass progression (dose-dependent).

Key words: *Nigella sativa*, mitotic index, diameter of tumor mass, breast adenocarcinoma.