

**INDEKS APOPTOSIS, PERKEMBANGAN MASA
TUMOR SERTA JUMLAH LEUKOSIT DAN
TROMBOSIT TERHADAP PEMBERIAN EKSTRAK
PHALERIA MACROCARPA**

**Studi in Vivo Pada Adenocarcinoma Mamma Mencit C3H yang Diberi
Neoadjuvant Adriamycin dan Cyclophosphamide**

***APOPTOTIC INDEX AND TUMOR MASS DEVELOPMENT
INDUCED BY STANDARIZED PHALERIA MACROCARPA
EXTRACT - IMPACT ON PERIPHERAL LEUCOCYTE AND
THROMBOCYTE***

***In Vivo Study on Breast Adenocarcinoma C3H Mice which Administered
by Adriamycin and Cyclophosphamide***



Tesis

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

Albert Eko Hendrawijaya

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

**INDEKS APOPTOSIS, PERKEMBANGAN MASA TUMOR
SERTA JUMLAH LEUKOSIT DAN TROMBOSIT TERHADAP
PEMBERIAN EKSTRAK *PHALERIA MACROCARPA***
Studi in Vivo pada Adenocarcinoma Mamma Mencit C3H yang Diberi Neoadjuvant
Adriamycin dan Cyclophosphamide

Oleh :
Albert Eko Hendrawijaya

Menyetujui Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk
NIP. 194811191978021001

Pembimbing Anggota

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

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Bedah
PPDS I Universitas Diponegoro

KetuaProgramStudiMagister Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro

dr. Sahal Fatah, Sp.B, Sp.BTKV
NIP.195710281985101001

DR.dr. Winarto, SpMK, SpM
NIP. 194906171978021001

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, 22 April 2010

Penulis

(dr.Albert Eko Hw)

DAFTAR ISI

	Hal
LEMBAR PENGESAHAN	i
PERNYATAAN	ii
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
ABSTRAK	x
KATA PENGANTAR	xii
Bab I Pendahuluan	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	7
1.3.1. Tujuan Umum	7
1.3.2. Tujuan Khusus	7
1.4. Manfaat Penelitian	8
1.5. Originalitas Penelitian	9
Bab II Tinjauan Pustaka	10
2.1. Kanker Payudara	10
2.1.1. Etiology Dan Patogenesis	10
2.1.2. Klasifikasi Kanker Payudara	11

2.1.3. Modalitas Terapi Kanker Payudara	13
2.2. Kemoterapi	15
2.2.1. Mekanisme Kerja Kemoterapi	15
2.2.2. Pemilihan Obat Kemoterapi	17
2.2.3. Respon Kemoterapi	20
2.2.4. Efek Samping Kemoterapi	20
2.3. Apoptosis	25
2.4. Sumsum Tulang	29
2.5. Phaleria Macrocarpa	32
Bab III Kerangka Teori, Kerangka Konsep Dan Hipotesis	37
3.1. Kerangka Teori	37
3.2. Kerangka Konsep	37
3.3. Hipotesa Penelitian	38
Bab IV Metode Penelitian	39
4.1. Rancangan Penelitian	39
4.2. Populasi dan Sampel	40
4.2.1. Populasi	40
4.2.2. Sampel	41
4.3. Waktu dan Lokasi Penelitian	42
4.4. Variabel Penelitian	42
4.5. Bahan dan Alat	43
4.6. Alur kerja	47
4.7. Prosedur Pengumpulan Data	47

4.9. Prosedur – prosedur Laboratorium	48
4.9.1. Prosedur transplantasi tumor	48
4.9.2. Prosedur pembuatan preparat histologi	49
4.9.3. Prosedur pemeriksaan leukosit	51
4.9.4. Prosedur pemeriksaan trombosit	53
4.10. Cara mengumpulkan data	54
4.11. Analisa data	55
4.12. Persyaratan etik	55
Bab V Hasil	56
Bab VI Pembahasan	64
Bab VII Simpulan dan saran	69
7.1. Simpulan	69
7.2.Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71
RIWAYAT HIDUP SINGKAT	81
LEMBAR PERNYATAAN	82
LAMPIRAN	83

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1. Efek samping kemoterapi	21
Tabel 2. Efek samping CAF / CEF	22
Tabel 3. Hasil Eksplorasi data	58

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1. Rerata, Standard Deviasi dan rentangan Indeks apoptosis	59
Gambar 2. Rerata, Standard Deviasi dan rentangan Ukuran tumor	60
Gambar 3. Rerata, Standard Deviasi dan rentangan Jumlah leukosit	61
Gambar 4. Rerata, Standard Deviasi dan rentangan Jumlah trombosit	62
Gambar 5. Scatterplot korelasi apoptosis dengan ukuran tumor	63

DAFTAR SINGKATAN

AC	Adriamycin dan Cyclophosphamide
Akt/mTOR	Ak transforming/ Mammalian Target Of Rapamycin
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
CAF	Cyclophosphamide, Adryamicin Flurouracil
CEF	Cyclophosphamidee, Epirubicin, Flurouracil
CR	Complete Respon
CTL	Cytotoxic T Lymphocyte
FADD	Fas-Associated Death Domain
FDA	Food and Drug Association
FLICE	FADD-Like IL-1 Converting Enzyme
GA	Gallic Acid
IFN- γ	Interferon- γ
MSCs	Myeloid Supressor Cells
NK	Sel Natural Killer
NR	No Respon
PM	Phaleria Macrocarpa
PR	Partial Respon
TDEC	TUNEL Dead End Colorimetric
TdT	Terminal deoxynucleotide Transferase
TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling.

TNF- α .	Tumor Necrosis Factor Alpha
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation
Xiap	X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein

ABSTRAK

Latar belakang : Pengobatan kanker payudara dengan kemoterapi Adriamycin dan Cyclophosphamide (AC) dapat menekan sumsum tulang. Penelitian ini bertujuan menilai pemberian *Phaleria macrocarpa* (PM) bersamaan dengan kemoterapi AC apakah akan memberikan manfaat berupa perubahan indeks apoptosis, perkembangan masa tumor serta menurunkan efek supresi sumsum tulang

Metoda : *Desain pre test – post test* pada hewan coba mencit C3H yang dibagi menjadi 4 kelompok : kontrol(K1), diberi AC(K2), diberi AC dan PM 0,0715 mg /hari(K3), diberi AC dan PM 0,14 mg /hari(K4). Setelah inokulasi tumor, diukur diameter awal tumor, diberikan perlakuan, kemudian diukur indeks apoptosis, diameter akhir tumor, dan jumlah leukosit dan trombosit, dilakukan uji *One way Anova* untuk masing-masing kelompok dan uji korelasi *Pearson*.

Hasil : Terdapat peningkatan apoptosis pada seluruh kelompok perlakuan dengan peningkatan terbesar pada K4 dibandingkan K1 ($p < 0,001$). Didapat hambatan perkembangan ukuran tumor pada seluruh perlakuan dengan hambatan terbesar pada K2 dibandingkan K1 ($p = 0,001$). Terdapat korelasi negatif yang bermakna antara indeks apoptosis terhadap ukuran tumor dengan korelasi terbesar pada K3 yaitu $r = -0,884$ ($p = 0,020$). Terdapat penurunan minimal jumlah trombosit dan leukosit dengan penurunan minimal terbesar pada K4 dibandingkan K1 dengan $p = 0,012$ dan $p < 0,001$

Simpulan : Penambahan *Phaleria macrocarpa* lebih meningkatkan apoptosis, lebih besar penurunan perkembangan tumor, penurunan minimal jumlah trombosit dan leukosit dan terdapat korelasi negatif antara indeks apoptosis dengan ukuran tumor.

Kata kunci : *Phaleria macrocarpa*, indeks apoptosis, ukuran tumor, jumlah leukosit dan trombosit, adenocarcinoma mammae

ABSTRACT

Background: Treatment of breast cancer with chemotherapy Adriamycin and cyclophosphamide (AC) can suppress the bone marrow. this study aims to assess the administered *Phaleria macrocarpa* (PM) in conjunction with AC chemotherapy whether to give benefits in the form index changes of apoptosis, tumor progression and lowering effect of bone marrow suppression.

Methods: Design pre test - post test on animals trial C3H mice that divided into 4 groups: control (K1), were given AC (K2), AC and PM 0.0715 mg/day (K3), AC and PM 0.14 mg/day (K4). After inoculation of tumor, initial tumor diameter was measured, given the treatment, then measured apoptotic index, the final diameter of the tumor, and the number of leukocytes and platelets. One-way ANOVA test performed for each groups and Pearson correlation test.

Results: There was an increase in apoptosis in all treatment groups with the largest increase at K4 compared to the K1 ($p < 0.001$). There was slower tumor size development in all treatment groups with the slowest at K2 compared to K1 ($p = 0.001$). There was significant negative correlation association between apoptotic index and tumor size with the greatest correlation at K3 with $r = -0.884$ ($p = 0.020$). There was minimal decrease in the number of platelets and leukocytes with the biggest minimal reduction at K4 compared to K1 with $p = 0.012$ and $p < 0.001$.

Conclusion: The addition of *Phaleria macrocarpa* further enhance apoptosis, greater reduction in tumor development minimal decrease in the number of platelets and leukocytes, and there is a negative correlation between apoptotic index with tumor size.

Key words: *Phaleria macrocarpa*, apoptotic index, tumor size, number of leukocytes and platelets, mammary adenocarcinoma

KATA PENGANTAR

Puji Syukur dipanjatkan kehadiran Tuhan YME atas limpahan rahmat dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Indeks Apoptosis,Perkembangan Masa tumor Serta Jumlah Leukosit dan Trombosit Terhadap Pemberian Ekstrak Phaleria Macrocarpa (Studi In Vivo Pada Adenocarcinoma Mamma Mencit C3H yang Diberi Neoadjuvant Adriamycin dan Cyclophosphamide)”

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. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk 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, SpKFR, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

4. DR.dr. Winarto, SpMK, SpM(K), 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. Prof. DR. dr. Ign. Riwanto, SpB(K)BD, FINACS, pembimbing dan ketua penelitian
9. dr. Harijadi , SpPA(K), Kepala Instalasi Patologi Anatomi RSUD Sardjito FK UGM Yogyakarta.
10. DR. dr. Slamet B, SpB,MsiMed, yang telah dengan sabar memberikan arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
11. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi yang telah memberikan dana penelitian melalui Hibah Pasca Sarjana yang dikoordinasi oleh Prof. DR. dr. Ign. Riwanto, SpB(K)BD, FINACS
12. Tim penguji dan dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
13. Semua rekan sejawat Residen Bedah FK UNDIP yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.
14. Ucapan terima kasih khusus kepada orang tua, istri dan anak saya, 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, 22 April 2010

Penulis