

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK PHALERIA
MACROCARPA TERHADAP EKSPRESI IFN- γ , EKSPRESI
PERFORIN, DAN GAMBARAN NETROFIL SUMSUM TULANG
PADA ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H YANG
DIBERI NEOADJUVANT ADRIAMYCIN DAN
CYCLOFOSFAMID**

*THE INFLUENCE OF PHALERIA MACROCARPA OF IFN- γ EXPRESSION,
PERFORIN EXPRESSION, AND DESCRIPTION OF NEUTROPHIL BONE
MARROW IN ADENOCARCINOMA MAMMA C3H MICE ARE ADVISED
NEOADJUVANT ADRIAMYCIN AND CYCLOFOSFAMID*



Tesis

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

Bondan Prasetyo

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

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK PHALERIA MACROCARPA
TERHADAP EKSPRESI IFN- γ , EKSPRESI PERFORIN, DAN GAMBARAN
NETROFIL SUMSUM TULANG PADA ADENOKARSINOMA MAMMA
MENCIT C3H YANG DIBERI NEOADJUVANT ADRIAMYCIN DAN
CYCLOFOSFAMID**

disusun oleh

Bondan Prasetyo

telah dipertahankan di depan tim penguji pada tanggal 30 September 2011
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk
NIP. 130 675 341

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

Mengetahui,

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. Sahal Fatah, SpB, SpBTKV
NIP. 1957102819851011001

LEMBAR MONITORING
PERBAIKAN UJIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui Tesis yang diajukan pada tanggal 30 September 2011 atas :

Nama Mahasiswa : dr. Bondan Prasetyo

Bagian : Ilmu Bedah

Judul : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK PHALERIA MACROCARPA TERHADAP EKSPRESI IFN- γ , EKSPRESI PERFORIN, DAN GAMBARAN NETROFIL SUMSUM TULANG PADA ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H YANG DIBERI NEOADJUVANT ADRIAMYCIN DAN CYCLOFOSFAMID**

NO	NAMA	NARASUMBER	TANDA TANGAN	TANGGAL
1.	dr. Djoko Handojo, Sp.B, SpB.Onk	Pembimbing I		
2.	Prof. dr. Edhi Dharmana, PhD, Sp.ParK	Pembimbing II		
3.	Dr. drg. Henry Setyawan Susanto, M.Sc	Biostatistik		
4.	Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M (K)	Narasumber		
5.	Prof. Dr. dr.H. Tjahjono,Sp.PA(K),FIAC	Narasumber		
6.	dr. Neni Susilaningsih, M.Si	Narasumber		
7.	Dr. dr. Andrew Johan, Msi	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, September 2011

Penulis

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr. Bondan Prasetyo

NIM Magister Biomedik : G4A007014

NIM PPDS I Bedah : G3A007004

Tempat / Tgl lahir : Semarang, 6 November 1976

Agama : Islam

Jenis kelamin : Laki-laki

Istri : Rini Dwi Astuti

Anak : Nadifa Alya Sahira

B. Riwayat Pendidikan

1. SD SOMPOK I, Semarang : Lulus tahun 1989
2. SMPN 2, Semarang : Lulus tahun 1992
3. SMAN 3, Semarang : Lulus tahun 1995
4. FK UNDIP : Lulus tahun 2002
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 Ekstrak Phaleria Macrocarpa terhadap Ekspresi IFN- γ , Ekspresi Perforin, dan Gambaran Netrofil Sumsum Tulang pada Adenokarsinoma Mamma Mencit C3H yang diberi Neoadjuvant Adriamycin dan Cyclofosamid ”

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(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, Ph. D, 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,Sp.MK,Sp.M 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. dr. Harijadi, SpPA(K), Kepala Instalasi Patologi Anatomi RSU Sardjito FK UGM Yogyakarta.
9. Tim penguji dan dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
10. Semua rekan sejawat Residen Bedah FK UNDIP
11. Kedua orang tuaku, isteri dan anak 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, September 2011

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN UJIAN TESIS	iii
PERNYATAAN	iv
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL DAN GRAFIK	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
ABSTRAK (bahasa Indonesia)	xv
ABSTRAK (bahasa Inggris)	xvi
BAB I Pendahuluan	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.5. Orisinalitas	6

BAB II Tinjauan Pustaka	9
2.1. Adenokarsinoma mamma	10
2.2. Pengobatan kanker payudara	11
2.3. Adriamycin/Anthracyclin	12
2.4. Cyclofosfamide	14
2.5. Sumsu Tulang	15
2.6 Respon Immunologik Terhadap Sel Tumor	17
2.6.1. Sel Natural Killer (NK) sebagai efektor anti tumor	18
2.6.2. Interlekuin 12 (IL-12)	22
2.6.3. Interferon- γ (IFN- γ)	23
2.6.4. Perforin	25
2.6.5. Granzyme	26
2.7. Apoptosis	26
2.8. Phaleria macrocarpa	29
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	33
3.1. Kerangka Teori	33
3.2. Kerangka Konsep	34
3.1. Hipotesis	34
BAB IV METODE PENELITIAN	36
4.1. Desain Penelitian.	36
4.2. Sampel Penelitian	37

4.3. Kriteria Inklusi	37
4.4. Kriteria Eksklusi	37
4.5. Besar Sampel	38
4.6. Waktu dan Lokasi Penelitian	38
4.7. Variabel Penelitian	38
4.7.1. Variabel Bebas	38
4.7.2. Variabel Tergantung	39
4.8. Definisi Operasional	39
4.9. Bahan dan Alat Penelitian	40
4.10. Pelaksanaan Penelitian	44
4.11. Alur Kerja	46
4.12. Prosedur Pemeriksaan	46
4.13. Analisis Data	52
BAB V HASIL	53
BAB VI PEMBAHASAN	60
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	62
DAFTAR PUSTAKA	63
ETHICAL CLEARANCE	70
LAMPIRAN	71
Lampiran 1. Hasil uji ANOVA	71
Lampiran 2. Hasil <i>Levene test</i>	71
Lampiran 3. Hasil uji <i>Bonferroni dan Tamhane.</i>	72

Lampiran 4. Gambar mikroskopik pemeriksaan IFN74
Lampiran 4. Gambar mikroskopik pemeriksaan perforin74
Lampiran 5. Gambar mikroskopik pemeriksaan neutrofil sumsum tulang	75

DAFTAR TABEL DAN GRAFIK

	Halaman
Tabel 1.1. Orisinalitas Penelitian	7
Tabel 5.1. Hasil Eksplorasi data	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.1. Struktur kimia Adriamycindari	12
Gambar 1.2. Struktur 3D dari ikatan interkalasi Adriamycin dengan salah satu <i>DNA Double Helix</i> 20	13
Gambar 1.3. Struktur kimia Cyclophosphamide	14
Gambar 1.4. Skema histologis sel-sel di sumsum tulang	15
Gambar 1.5. Struktur 3D dari IFN- γ	23
Gambar 5.1. Boxplot Kadar IFN- γ	56
Gambar 5.2. Boxplot Ekspresi perforin	57
Gambar 5.3. Boxplot Netrofil sumsum tulang	57

ABSTRAK

Latar belakang : *Phaleria macrocarpa* adalah tanaman obat yang mengandung senyawa aktif polyphenol berupa *gallic acid* dan digunakan untuk pengobatan anti kanker. Pemberian *Phaleria macrocarpa* bersamaan dengan kemoterapi *Adriamycin* dan *Cyclophosphamide* pada tumor payudara diharapkan akan memberikan manfaat berupa peningkatan ekspresi IFN- γ dan perforin, dan terhadap netrofil sumsum tulang.

Tujuan : Membuktikan pengaruh *Phaleria macrocarpa* terhadap ekspresi IFN- γ , perforin, dan gambaran netrofil sumsum tulang pada mencit C3H dengan adenocarcinoma payudara yang diberi Neoadjuvant *Adriamycin* dan *Cyclophosphamide*

Metoda : *Post test only controled group random design* dengan lima kelompok. Kelompok kontrol : mencit yang di inokulasi sel kanker., kelompok 1: mendapat *Adriamycin*, *Cyclophosphamide*, kelompok 2: mendapat *Adriamycin*, *Cyclophosphamide*, dan *Phaleria macrocarpa* 0,0715 mg /hari (0,36 mL /hari), kelompok 3: mendapat *Adriamycin*, *Cyclophosphamide*, dan *Phaleria macrocarpa* 0,14 mg /hari (0,7 mL /hari), kelompok 4: hanya mendapat *Phaleria macrocarpa* 0,0715 mg/hr (0.36 mL/hari). Dilakukan uji beda dengan *One way Anova* dan antara kelompok dengan menggunakan *Post Hoc Test Bonferoni dan Tamhane*.

Hasil : Terdapat perbedaan bermakna ekspresi IFN- γ dalam kelompok ($p < 0.05$). Perbedaan antar kelompok P4 dibanding K, P1, P2, dan P3 ($p < 0,001$), P3 dibanding K dan P1 ($p = 0,001$), P3 dibanding P2 $p = 0,112$, P2 dibanding K $p = 0,001$, P2 dibanding P1 $p = 0,032$, P1 dibanding K $p < 0,001$. Terdapat perbedaan bermakna ekspresi perforin dalam kelompok ($p < 0.01$). Perbedaan antar kelompok P4 dibanding K, P1, dan P2 ($p < 0,001$), P4 dibanding P3 $p = 0,136$, P3 dibanding K, P1, dan P2 ($p < 0,001$), P2 dibanding K $p = 1,000$, P2 dibanding P1 $p = 0,001$, P1 dibanding K $p = 0,059$. Terdapat perbedaan netrofil sumsum tulang yang bermakna dalam kelompok ($p < 0.05$). Perbedaan antar kelompok P4 dibanding K $p = 0,514$, P4 dibanding P1, P2, P3 ($p < 0,001$), P3 dibanding K $p = 0,026$, P3 dibanding P2 $p = 0,523$, P3 dibanding P1 $p < 0,001$, P2 dibanding K, dan P1 ($p < 0,001$), P1 dibanding K $p < 0,001$.

Kesimpulan: Penambahan *Phaleria macrocarpa* pada pemberian kombinasi *Adriamycin* dan *Cyclophosphamid* meningkatkan ekspresi IFN- γ dan perforin dan mengurangi efek netropeni AC.

Kata kunci: *Phaleria macrocarpa*, IFN- γ , perforin, gambaran netrofil sumsum tulang, adenokarsinoma mammae.

ABSTRACT

Background: Phaleria macrocarpa is a medicinal plant that contains the active compound in the form of polyphenols gallic acid and used for anti-cancer treatment. Giving Phaleria macrocarpa along with Adriamycin and cyclophosphamide chemotherapy in breast tumors is expected to provide benefits in the form of increased expression of IFN- γ and perforin, and on bone marrow neutrophils.

Objective: Demonstrate the effect Phaleria macrocarpa on the expression of IFN- γ , perforin, and the picture of bone marrow neutrophil in mice C3H breast adenocarcinoma treated with neoadjuvant Adriamycin and cyclophosphamide

Method: Post test only controlled group random design with five groups. Control group: mice in cancer cell inoculation., Group 1: received Adriamycin, cyclophosphamide, group 2: received Adriamycin, cyclophosphamide, and Phaleria macrocarpa 0.0715 mg / day (0.36 mL / day), group 3: and received Adriamycin, cyclophosphamide, and Phaleria macrocarpa 0.14 mg / day (0.7 mL / day), group 4: received only Phaleria macrocarpa 0.0715 mg / hr (12:36 mL / day). One Way Anova test and for each group by using Bonferoni Post Hoc Test and Tamhane.

Results: There are significant differences in the expression of IFN- γ group ($p < 0.05$). The difference between the P4 group than K, P1, P2, and P3 ($p < 0.001$), P3 and P1 compared to K ($p = 0.001$), P3 compared to P2 $p = 0.112$., P2 compared to K $p = 0.001$, $p = P2$ compared to P1 0.032, P1 than K $p < 0.001$. There are significant differences in perforin expression group ($p < 0.01$). The difference between the P4 group than K, P1, and P2 ($p < 0.001$), compared to P3 P4 $p = 0.136$, compared to K P3, P1, and P2 ($p < 0.001$), P2 compared to K $p = 1.000$, $p = P2$ compared to P1 0.001, P1 compared to K $p = 0.059$. There are differences in bone marrow neutrophils significantly in the group ($p < 0.05$). The difference between the P4 group than K $p = 0.514$, P4 compared to P1, P2, P3 ($p < 0.001$), P3 compared to K $p = 0.026$, $p = P2$ P3 than 0.523, P3 than P1 $p < 0.001$, compared to K P2, and P1 ($p < 0.001$), P1 than K $p < 0.001$.

Conclusion: There are differences in expression of IFN- γ , perforin and bone marrow neutrophil picture in the group of C3H mice mammary adenocarcinoma who were given chemotherapy adriamycin and cyclophosphamide plus Phaleria macrocarpa and are not added Phaleria macrocarpa.

Keywords: Phaleria macrocarpa, IFN- γ , perforin, the picture of bone marrow neutrophil, mammary adenocarcinoma.