

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *PHALERIA*
MACROCARPA TERHADAP EKSPRESI IFN- γ DAN
SEBUKAN SEL MONONUKLEAR PADA MENCIT
SWISS DENGAN KARSINOMA EPIDERMOID KULIT**

*Effect of Phaleria Macrocarpa Supplementation on Interferon- γ
Expression and Tumor-Infiltrating Mononuclear Cells of Swiss Mice
with Epidermoid Skin Cancer*



Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat sarjana S-2

Erwin Suryanegara
22010110400054

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2014

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK PHALERIA
MACROCARPA TERHADAP EKSPRESI IFN- γ DAN
SEBUKAN SEL MONONUKLEAR PADA MENCIT SWISS
DENGAN KARSINOMA EPIDERMIOID KULIT**

Disusun Oleh :

Erwin Suryanegara
22010110400054

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 29 April 2015
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

DR.dr. Selamat Budijitno, Sp.B, Sp.B(K)Onk.
NIP. 197108072008121001

Dr. Djoko Handojo, Sp.B,Sp.B(K)Onk
NIP. 194811191978021001

Mengetahui :

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran UNDIP

Dr Achmad Zulfa Juniarto, Msi.Med, SpAnd, Ph.D.
NIP. 197006081997021001

PERNYATAAN

Saya bertandatangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas No. 17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 01 Agustus 2014

Erwin Suryanegara

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : dr. Erwin Suryanegara
NIM Magister Biomedik : 22010110400054
Tempat/Tanggal lahir : Jakarta, 06 Desember 1981
Agama : Budha
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SD Budi, Jakarta : Lulus tahun 1993
2. SLTP Candra Naya, Jakarta : Lulus tahun 1996
3. SMUN 19, Jakarta : Lulus tahun 1999
4. FK Universitas Tarumanagara : Lulus tahun 2006
5. PPDS I Bedah FK UNDIP, Semarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana UNDIP, Semarang

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan pada Tuhan YME atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir dengan judul:

“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK PHALERIA MACROCARPA TERHADAP EKSPRESI IFN- γ DAN SEBUKAN SEL MONONUCLEAR PADA MENCIT SWISS DENGAN KARSINOMA EPIDERMOID KULIT”.

Penelitian ini diajukan salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana. Saya berharap penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu bedah dan ilmu biomedik.

Dalam kesempatan baik ini, saya menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. DR.dr. Selamat Budijitno, Sp.B, Sp.B(K)Onk., selaku pembimbing I yang telah memberikan semua bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, tenaga, dan perhatian dalam penyusunan tesis ini.
2. Dr. Djoko Handojo, Sp.B,Sp.B(K)Onk., selaku pembimbing II dan guru yang telah memberikan semua bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, tenaga, dan perhatian sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
3. Prof. Sudharto P, MES,PhD, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
4. Prof. Dr. dr. Anies. MKes, PKK, Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.

5. dr. Endang Ambarwati, SpRM(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
7. Prof. Dr. dr. Suprihati, MSc, SpTHT-KL(K), Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang.
8. dr. Sahal Fatah, SpB, SpBTKV, selaku guru, Ketua Bagian, dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, yang telah memberikan kesempatan, waktu, tenaga, perhatian dan bimbingan sehingga saya dapat menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.
9. Guru-guru, staf pengajar Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
10. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan pengetahuan, bimbingan, dan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister.
11. Tim penguji dan nara sumber yang telah dengan sabar dan berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
12. Semua rekan sejawat residen, karyawan dan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik UNDIP, karyawan dan karyawan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran UNDIP, serta semua yang telah membantu saya dalam penyusunan karya ilmiah akhir ini.

13. Ayah saya, Harli Wahab atas kesabarannya dan dukungan material serta moral dalam menyelesaikan tesis ini.
14. Istri saya, dr. Elyanawati, Sp.PD. Atas dukungan moral dalam penyelesaian tesis ini.

Saya menyadari bahwa karya ilmiah akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran saya harapkan demi perbaikannya. Akhir kata saya mohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan yang terjadi selama menyelesaikan penelitian ini.

Semarang, Agustus 2014

Erwin Suryanegara

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|----------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| LEMBAR PENGESAHAN..... | ii |
| LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS..... | iii |
| PERNYATAAN..... | iv |
| RIWAYAT HIDUP..... | v |
| KATA PENGANTAR..... | vi |
| DAFTAR ISI..... | ix |
| DAFTAR GAMBAR..... | xii |
| DAFTAR TABEL..... | xiii |
| ABSTRAK (bahasa Indonesia)..... | xiv |
| ABSTRAK (bahasa Inggris)..... | xv |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar belakang | 1 |
| 1.2. Rumusan 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..... | 7 |

| | |
|--|-----------|
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 9 |
| 2.1. Karsinoma Sel Skuamosa Kulit..... | 9 |
| 2.1.1. Epidemiologi..... | 9 |
| 2.1.2. Etiologi..... | 10 |
| 2.1.3. Gambaran Klinis..... | 10 |
| 2.1.4. Stadium Klinis..... | 11 |
| 2.1.5. Penanganan..... | 14 |
| 2.1.6. Tindak Lanjut..... | 16 |
| 2.2 . Respon Immunologik terhadap Sel Tumor | 17 |
| 2.3. Mekanisme Respon Immunologik terhadap Tumor... .. | 19 |
| 2.3.1. Interferon | 19 |
| 2.3.2. Sebukun Limfosit..... | 22 |
| 2.4. Phaleria Macrocarpa | 29 |
| BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS | 33 |
| 3.1. Kerangka Teori | 33 |
| 3.2. Kerangka Konsep | 34 |
| 3.3. Hipotesis Penelitian | 34 |
| BAB 4 METODE PENELITIAN | 36 |
| 4.1. Desain Penelitian | 36 |
| 4.2. Populasi dan Sampel penelitian | 37 |
| 4.3. Lokasi penelitian | 38 |
| 4.4. Variabel penelitian | 39 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 4.4.1. Variabel bebas | 39 |
| 4.4.2. Variabel tergantung..... | 39 |
| 4.4.3. Definisi operasional | 39 |
| 4.5. Bahan dan Alat Penelitian | 41 |
| 4.6. Pemeriksaan Tumor | 43 |
| 4.7. Analisis Data | 46 |
| BAB 5 HASIL PENELITIAN..... | 48 |
| BAB 6 PEMBAHASAN | 59 |
| BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN..... | 61 |
| DAFTAR PUSTAKA | 62 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|----------------|
| Gambar 1 Struktur 3D Interferon- γ | 19 |
| Gambar 2 Reaksi immune T-Cell mediated..... | 28 |
| Gambar 3 Tahapan sitolitik sel target oleh CTLs..... | 29 |
| Gambar 4 Mencit yang berhasil tumbuh tumor..... | 48 |
| Gambar 5 Mencit di bagi menjadi 4 kelompok..... | 50 |
| Gambar 6 Diagram skematik hasil penelitian..... | 51 |
| Gambar 7 Pewarnaan imunohistokimia untuk IFN γ | 52 |
| Gambar 8 Pewarnaan Hematoxilin-Eosin sebukan sel mononuklear..... | 52 |

DAFTAR TABEL

Halaman

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabel 1. | Penelitian tentang <i>Phaleria macrocarpa</i> | 7 |
| Tabel 2. | Definisi Operasional..... | 41 |
| Tabel 3. | Hasil Histopatologis..... | 49 |
| Tabel 4. | Data Hasil Penelitian..... | 53 |
| Tabel 5. | Data Deskriptif IFN- γ dan normalitas IFN- γ | 54 |
| Tabel 6. | Tes Kruskal Wallis IFN- γ | 54 |
| Tabel 7. | Deskriptif dan normalitas data sebukan sel mononuklear..... | 55 |
| Tabel 8. | Test Kruskal Wallis Sebukan sel Mononuklear..... | 56 |
| Tabel 9. | Uji Mann Whitney..... | 56 |
| Tabel 10. | Deskriptif dan normalitas data IFN- γ dan sebukan sel mononuklear | 57 |
| Tabel 11. | Korelasi Spearman IFN- γ terhadap sebukan sel mononuklear..... | 58 |

ABSTRAK

Latar Belakang. Kejadian karsinoma epidermoid kulit cukup tinggi di Indonesia. *Phaleria Macrocarpa* pada beberapa penelitian sebelumnya dapat menstimulasi respon imun.

Tujuan. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria Macrocarpa* (PM) terhadap Paclitaxel-cisplatin (Pacli-Cys) dalam pengobatan karsinoma epidermoid kulit pada mencit SWISS.

Metode. Penelitian ini menggunakan “post test only control group design”. 12 mencit SWISS, yang telah berhasil diinisiasi timbul karsinoma epidermoid kulit dengan 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) dan 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA) secara random dialokasi menjadi 4 kelompok : tanpa pengobatan, diberi PM, diberi Pacli-Cys dan diberi Pacli-Cys + PM. Jaringan tumor diambil setelah perlakuan dan dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan Mouse Monoclonal Ig G IFN- γ dan hematoxilin eosin.

Hasil. Pemberian PM dan atau Pacli-Cys tidak meningkatkan ekspresi IFN- γ . Pemberian PM meningkatkan sebukan sel mononuklear secara bermakna dibandingkan tanpa pengobatan ($p=0,05$). Pemberian Pacli-cys meningkatkan sebukan sel mononuklear secara bermakna dibandingkan tanpa pengobatan ($p=0,05$). Pemberian PM+Pacli-Cys meningkatkan sebukan sel mononuklear secara bermakna dibandingkan tanpa pengobatan ($p=0,05$). Pemberian PM meningkatkan sebukan sel mononuklear secara bermakna dibandingkan Pacli-Cys ($p=0,05$). Hubungan antara ekspresi IFN- γ dan sebukan sel mononuklear positif secara bermakna ($p = 0,033$ dan $r = 0,616$).

Kesimpulan. Pemberian PM dan pacli-cys tidak meningkatkan ekspresi IFN- γ pada mencit SWISS dengan karsinoma epidermoid kulit. Pemberian PM dan pacli-cys meningkatkan sebukan sel mononuklear pada mencit SWISS dengan karsinoma epidermoid kulit. Pemberian PM meningkatkan sebukan sel mononuklear lebih banyak dibanding pemberian kemoterapi pacli-cys pada mencit SWISS dengan karsinoma epidermoid kulit. Penambahan PM dengan Pacli-Cys tidak menambah peningkatan ekspresi sebukan sel mononuklear yang di peroleh dari pemberian Pacli-Cys saja atau pemberian PM saja pada mencit SWISS dengan karsinoma epidermoid kulit.

Kata Kunci : Karsinoma Epidermoid Kulit-*Phaleria Macrocarpa*-Paclitaxel-Cisplatin-Interferon γ - Sebukan sel mononuclear

ABSTRAK

Background. Incidence of Epidermoid skin cancer is high. Phaleria macrocarpa in previous research can stimulate immunity reponse.

Objective. To know the response of supplementation of Phaleria Macrocarpa (PM) to Paclitaxel–cysplatin (Pacli-Cys) in the treatment of Swiss mice with epidermoid skin cancer.

Methods. Post test only control group design in 12 Swiss mice, who were successfully initiated with 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) and promoted with 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA) were randomly allocated into 4 groups: without treatment, treated with PM, treated with Pacli-Cys, and treated with Pacli-Cys + PM. Tumor removed and prepared for pathologic examination using Mouse Monoclonal Ig G IFN- γ for imunohistochemistry staining, and hematoxylin eosin staining.

Result. Supplementation of PM and or Pacli-cys didn't increase expression of IFN- γ compared with without treatment group. Supplementation of PM increase expression tumor-infiltrating mononuclear cell compared with without treatment group ($p=0,05$). Supplementation Pacli-Cys significantly increase expression of tumor-infiltrating mononuclear cell compared with without treatment ($p=0,05$). Supplementation Pacli-Cys + PM significantly increase tumor-infiltrating mononuclear cell compared with without treatment group ($p=0,05$). The correlation between the expression of IFN- γ and tumor-infiltrating mononuclear cell was significantly positive ($p = 0,033$ dan $r = 0,616$).

Conclusion. PM and or Pacli-Cys supplementation has no effect on stimulating Interferon- γ production. PM and or Pacli-Cys supplementation has synergic effect on stimulating tumor-infiltrating mononuclear cell. PM supplementation increasing tumor-infiltrating mononuclear cells higher than Pacli-cys. PM+Pacli-Cys did not increase tumor-infiltrating mononuclear cell compare with PM alone or Pacli-Cys alone.

Key words: Epidermoid Skin Cancer- Phaleria Macrocarpa-Paclitaxel-Cysplatin-Interferon γ -Tumor Infiltrating Mononuclear Cells