

**PENGARUH PEMBERIAN *PHALERIA MACROCARPA* DAN
KEMOTERAPI TERHADAP JUMLAH SEL T CD4⁺ TUMOR
PADA KARSINOMA EPIDERMOID
Studi Eksperimental In Vivo Pada Mencit Swiss**

***THE EFFECT OF PHALERIA MACROCARPA AND
CHEMOTHERAPY ON TCD4⁺ CELL AT TUMOR IN
EPIDERMOID CARCINOMA
An In Vivo Experimental Study on Swiss Mice***



T E S I S

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Sarjana S2 dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bedah**

Magister Ilmu Biomedik

**Moch Yusuf Handoyo
22010110400023**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
DIPONEGORO
SEMARANG
2015**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN *PHALERIA MACROCARPA*
DAN KEMOTERAPI TERHADAP JUMLAH SEL
TCD4 TUMOR PADA KARSINOMA EPIDERMOID
Studi Eksperimental In Vivo Pada Mencit Swiss**

Disusun oleh :

**Moch Yusuf Handoyo
22010110400023**

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 11 Mei 2015
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Disetujui oleh:
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Selamat Budijitno Msi. Med., Sp.B, Sp.B (K) Onk.
NIP:197108072008121001

dr. H. Darwito, SH., SpB, SpB (K) Onk.
NIP. 196002031988031003

Mengetahui :
Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran UNDIP

dr. Achmad Zulfa Juniarto, M.Si.Med, SpAnd, PhD
NIP. 197006081997021001

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, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong *plagiarism* sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas No. 17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/ tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juni 2015
Peneliti,

Moch Yusuf Handoyo

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr. Moch. Yusuf Handoyo
NIM Ms Biomedik : 22010110400023
NIM PPDS I Bedah : 22040111300005
Tempat / Tgl lahir : Solo, 27 Desember 1978
Agama : Islam
Jenis kelamin : Laki-laki
Istri : dr. Melly Dwi Bastian
Anak : Yusuf Muhammad Arsyadhinata

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Strada Budi Luhur, Bekasi : Lulus tahun 1991
2. SMPN 3, Bekasi : Lulus tahun 1994
3. SMAN 3, Solo : Lulus tahun 1997
4. FK USAKTI, Jakarta : Lulus tahun 2004
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang

KATA PENGANTAR

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

“PENGARUH PEMBERIAN *PHALERIA MACROCARPA* DAN KEMOTERAPI TERHADAP JUMLAH SEL TCD4⁺ TUMOR PADA KARSINOMA EPIDERMOID (Studi Eksperimental In Vivo Pada Mencit Swiss)”

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

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

1. Dr. dr. Selamat Budijitno Msi. Med., 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. H. Darwito, SH., SpB., SpB(K)Onk., selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, tenaga, dan perhatian sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
3. 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 tesis ini.

4. dr. Djoko Handojo, SpB., SpB (K) Onk., sebagai ketua tim penelitian bersama pengaruh pemberian kemoterapi dan *Phaleria macrocarpa* pada mencit Swiss dengan karsinoma epidermoid. Terimakasih atas segala kemudahan, bimbingan dan dorongan moril, materiil dan spirituilnya.
5. Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH., MH., Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
6. Prof. Dr. Ir. Purwanto, DEA., Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
7. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM., Mkes., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. Dr. Achmad Zulfa Juniarto, M.Si.Med., Sp.And., PhD., Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
9. Prof. Dr. dr. Suprihati, MSc, SpTHT-KL(K), Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr.Kariadi Semarang.
10. dr. Harijadi, Sp.PA(K), Kepala Instalasi Patologi Anatomi RSU dr Sardjito FK UGM Yogyakarta.
11. Guru-guru, staf pengajar Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

12. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan pengetahuan, bimbingan, dan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister.
13. Tim penguji dan nara sumber yang telah dengan sabar dan berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
14. Keluarga dr. Bambang Daryanto, HSD., keluarga H. Basuni, istri dan anak tercinta, dr. Melly Dwi Bastian dan Yusuf Arsyadhinata atas pengertian, perhatian dan segala bentuk dukungannya.
15. Semua rekan sejawat residen bedah, karyawan dan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro, karyawan dan karyawan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, serta semua orang yang telah membantu saya dalam penyusunan tesis ini.

Saya menyadari bahwa karya ilmiah akhir ini sangat 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 tesis ini.

Semarang, Juni 2015

Moch Yusuf Handoyo

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS	iii
PERNYATAAN	iv
RIWAYAT HIDUP SINGKAT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL dan DIAGRAM	xii
DAFTAR GRAFIK	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	7
1.3 Tujuan penelitian	7
1.3.1. Tujuan umum	7
1.3.2. Tujuan khusus	8
1.4 Manfaat penelitian	8
1.5. Orisinalitas penelitian	8

2. TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1. Karsinoma epidermoid	11
2.1.1. Etiologi	11
2.1.2. Gambaran klinis	11
2.1.3. Stadium klinis	12
2.1.4. Penanganan	13
2.1.5. Tindak lanjut	15
2.2. Imunosurveillance kanker epidermoid	16
2.3. Respon Immunologik Terhadap Sel Kanker.....	16
2.3.1. Peranan sistem imun seluler terhadap sel kanker	17
2.3.2. Limfosit T sebagai efektor anti tumor	20
2.3.3. Peran sel T CD4 ⁺ dalam respon imunitas seluler	22
2.4. Kemoterapi	25
2.4.1. <i>Cysplatin</i>	25
2.4.2. <i>Paclitaxel</i>	27
2.5. <i>Phaleria macrocarpa</i>	29
3. KERANGKA TEORI dan KERANGKA KONSEP.....	34
3.1. Kerangka Teori	34
3.2. Kerangka Konsep	35
3.3. Hipotesis	36
4. METODE PENELITIAN	37
4.1. Desain penelitian	37

4.2. Populasi dan Sampel	37
4.2.1. Populasi	37
4.2.2. Sampel	38
4.3. Waktu dan lokasi penelitian	39
4.4. Variabel penelitian dan definisi operasional	39
4.4.1. Variabel bebas dan Variabel tergantung	39
4.4.2. Definisi operasional	40
4.5. Bahan dan alat penelitian	41
4.6. Prosedur pemeriksaan tumor	44
4.7. Alur kerja	45
4.8. Analisa data.....	46
4.9. Persyaratan etik	47
5. HASIL PENELITIAN	48
5.1. Hasil penelitian	48
5.2. Uji statistik	52
6. PEMBAHASAN	54
7. KESIMPULAN DAN SARAN	57
7.1. Kesimpulan	57
7.2. Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Orisinalitas Penelitian	8
Tabel 2.	Hasil penilaian PA berdasarkan Biopsi	48
Tabel 3.	Data hasil penelitian	48
Tabel 4.	Deskriptif data CD4	51
Tabel 5.	Deskriptif dan normalitas data	52
Tabel 6.	Uji Kruskal Wallis TCD4 ⁺	52
Tabel 7.	Uji Mann Whitney TCD4 ⁺	53

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Nilai rerata jumlah sel T CD4 ⁺ pada tiap kelompok percobaan ...	50
Grafik 2. <i>box plot</i> skor TCD4+	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peran limfosit T sebagai efektor anti tumor	21
Gambar 2. Respon imun terhadap antigen	25
Gambar 3. Kerangka teori	34
Gambar 4. Kerangka konsep	35
Gambar 5. Skema penelitian	37
Gambar 6. Alur penelitian	45
Gambar 9. Pewarnaan Imunohistokimia	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Gambar / foto sel TCD4+	58
Lampiran 2. Analisa Statistik TCD4 +	59
Lampiran 3. Foto Pemeliharaan Mencit	66
Lampiran 4. Foto Mencit yang Diinduksi Tumor, Perlakuan	67
Lampiran 5. Foto Pengolahan Ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i>	68
Lampiran 6. Ethical Clearance	69
Lampiran 7. Hasil perhitungan CD4.....	70
Lampiran 8. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian di LPPT Unit IV Universitas Gadjah Mada Yogyakarta	71

DAFTAR SINGKATAN

5-FU	5-Fluorouracil
ADCC	<i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
BCC	<i>Basal Cell Carcinoma</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CTL	<i>Cytotoxic Lymphocyte</i>
DAB	<i>Diaminobenzidine</i>
DMBA	<i>9, 12-Dimethyl-1,2-Benzanthracene</i>
GA	<i>Gallic Acid</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
HE	Hematoxylin Eosin
IFN- γ	Interferon Gamma
Ig	Imunoglobulin
IHC	Imunohistokimia
IL-12	Interleukin 12
IV	Intravena
LAK	<i>Lymphocyte Activated Killer</i>
LPB	Luas Permukaan Badan
LPPT	Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu
MAFs	<i>Macrophage Activating Factors</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NK Cell	<i>Natural Killer Cell</i>
NMSC	<i>Non-Melanoma Skin Cancer</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
PA	Patologi Anatomi
Pacli-Cys	Paclitaxel – Cysplatin
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
PM	<i>Phaleria Macrocarpa</i>
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
SCC	<i>Squamous Cell Carcinoma</i>
TCR	<i>T-Cell Receptor</i>
Th	<i>T-Helper</i>
TIL	<i>Tumor Infiltrating Lymphocyte</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TPA	<i>12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate</i>
TRAIL	<i>TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand</i>
Ts	<i>T-Suppressor</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Latar belakang: *Phaleria macrocarpa* merupakan tanaman yang mempunyai efek sitotoksik cukup kuat, mendekati efek sitotoksik dari *Doxorubicin* sebagai obat kemoterapi. Sel T CD4⁺ merupakan salah satu respon imunitas seluler pada kanker. Pemberian *Phaleria macrocarpa* dapat meningkatkan jumlah sel T CD4⁺ tumor.

Tujuan: Membuktikan pengaruh pemberian *Phaleria macrocarpa* dan kemoterapi terhadap jumlah sel T CD4⁺ tumor pada mencit dengan karsinoma epidermoid.

Metode: Desain penelitian “*Randomized Post test only control group*” dilakukan pada 18 ekor mencit yang diinduksi karsinoma epidermoid menggunakan 9, 12-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) dan 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) secara topical dan tumbuh tumor. Subyek dikelompokkan menjadi empat kelompok : K sebagai kontrol, P1 diberi *Phaleria macrocarpa* 0,0715 mg (0,36 ml)/hari, P2 diberi kemoterapi *Paclitaxel* 175 mg/m² dan *Cysplatin* 50 mg/m² dan P3 diberi kombinasi *Phaleria macrocarpa* 0,0715 mg (0,36 ml)/hari dikombinasi dengan *Paclitaxel* 175 mg/m² dan *Cysplatin* 50 mg/m². Jumlah sel T CD4⁺ tumor diukur dengan pemeriksaan histokimia. Perbedaan antara keempat kelompok menggunakan uji Mann Whitney.

Hasil: Perbedaan jumlah sel T CD4⁺ diperoleh nilai P<0,05. Dari tabel uji Mann Whitney didapatkan kelompok P1, P2 dan P3 signifikan terhadap kelompok K (Kontrol). Kelompok P1 dan P2 signifikan terhadap P3, dan Kelompok P2 signifikan terhadap P3.

Kesimpulan: Didapatkan jumlah sel T CD4⁺ yang lebih tinggi dan berbeda secara signifikan pada mencit Swiss dengan karsinoma epidermoid yang diberikan kemoterapi dan *Phaleria macrocarpa*.

Kata Kunci: *Phaleria macrocarpa*, *Paclitaxel* dan *Cysplatin*, sel T CD4⁺, karsinoma epidermoid

ABSTRACT

Background: *Phaleria macrocarpa* is a plant that has a strong cytotoxic effect, approaching the cytotoxic effects of Doxorubicin as a chemotherapeutic drug that is used as a control. CD4+ T cells is one of the cellular immune response to cancer. *Phaleria macrocarpa* can increase the number of CD4+ T cells. The objective of this study is to analyze the effect of *Phaleria macrocarpa* and chemotherapy on the CD4+ T cell count of tumor in Swiss mice with epidermoid carcinoma

Methods: Experimental research laboratory to design "Randomized Post-test only control group" with 18 male Swiss mice inducted for epidermoid carcinoma with 9, 12-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) and 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) topically and had tumor growth. Subject were divided into 4 groups: K as a control, P1 given *Phaleria macrocarpa*, P2 given *Paclitaxel* and *Cisplatin* chemotherapy and P3 were given combination chemotherapy *Paclitaxel* and *Cisplatin* also *Phaleria macrocarpa*. Number of CD4+ T cell tumor measured with immunohistochemistry. Differences between the four groups using Mann Whitney test.

Results: The difference in the number of CD4+ T cells obtained value of $P < 0.05$. From table Mann Whitney test group obtained P1, P2 and P3 significantly to the group K, P1 and P2 significantly to P3, and P2 to P3 significantly.

Conclusion: Number of CD4+ T cells were significantly higher in Swiss mice with epidermoid carcinoma given chemotherapy and *Phaleria macrocarpa*.

Keywords: *Phaleria macrocarpa*, *Paclitaxel* and *Cisplatin*, CD4+ T cells, epidermoid carcinoma.