

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KAEMFERIA GALANGA L  
(KENCUR) TERHADAP EKSPRESI COX-2 DAN PENGHAMBATAN  
UKURAN TUMOR PADA ADENOKARSINOMA MAMMA  
MENCIT C3H**

***THE EFFECT OF KAEMFERIA GALANGA L (KENCUR) EXTRACT  
ON COX-2 EXPRESSION AND INHIBITION TUMOR SIZE ON BREAST  
ADENOCARCINOMA C3H MICE***



**TESIS**  
Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
Mencapai derajat Sarjana S-2

**Subiyakto**  
22010111400037

**MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2015**

# TESIS

## PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KAEMFERIA GALANGA L (KENCUR) TERHADAP EKSPRESI COX-2 DAN PENGHAMBATAN UKURAN TUMOR PADA ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H

Disusun oleh :

Subiyakto

22010111400037

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

Menyetujui,

Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

**Prof.dr.Edhi Dharmana, Msc, PhD, SpParK**  
NIP. 194703121976031001

**dr. Happy Kurnia Brotoarianto, SpBS(K)**  
NIP.1968050319980310003

Mengetahui,

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina,DMM,Mkes**  
NIP. 195905271986032001

**LEMBAR MONITORING PERBAIKAN  
UJIAN HASIL PENELITIAN TESIS**

Yang bertanda tanga dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Ujian Hasil Penelitian Tesis** yang diajukan pada tanggal 11 Februari 2015 atas :

Nama Mahasiswa : dr. Subiyakto  
 NIM : 22010111400037  
 Judul : Pengaruh Pemberian Ekstrak *Kaemferia galangal L* (Kencur) terhadap Ekspresi COX-2 dan Penghambatan Ukuran Tumor pada Adenokarsinoma Mamma Mencit C3H

| NO | NAMA                                       | PENGUJI                           | TANDA TANGAN | TANGGAL |
|----|--|-----------------------------------|--------------|---------|
| 1. | Dr. dr. RA. Kisdjamiatun RMD, M.Sc         | Penguji Ketua                     |              |         |
| 2. | Prof. dr. Edi Dharmana, M.Sc, PhD, Sp.ParK | Penguji Anggota/<br>Pembimbing I  |              |         |
| 3. | Dr. Happy Kurnia Brotoarianto, Sp.BS(K)    | Penguji Anggota/<br>Pembimbing II |              |         |
| 4. | dr. Djoko Handojo, Sp.B, Sp.B(K)OnK        | Penguji Anggota                   |              |         |

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa penelitian 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 atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Januari 2015

Peneliti,

Subiyakto

## RIWAYAT HIDUP SINGKAT

### A. IDENTITAS

Nama : dr. Subiyakto  
NIM Magister Biomedik : 2210111400037  
NIM PPDS I BEDAH : 22040111300007  
Tempat / Tgl lahir : Kudus, 20 November 1982  
Agama : Islam  
Jenis kelamin : Laki - Laki

### B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Barongan III Kudus : Lulus tahun 1995
2. SMPN IKudus : Lulus tahun 1998
3. SMUN II Kudus : Lulus tahun2001
4. FK UNISSULASemarang : Lulus tahun 2009
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang

### C. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua  
Ayah : H. Achmad Karmain  
Ibu : Hj. Sofiyah
2. Nama Istri : dr. Dewi Widya Puspita Sp. Rad
3. Nama Anak : Anjani Azzahra

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahnya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dengan judul :

**“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KAEMFERIA GALANGA L (KENCUR) TERHADAP EKSPRESI COX-2 DAN PENGHAMBATAN UKURAN TUMOR PADA ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H“**

Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Saya berharap penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap ilmu Kedokteran khususnya ilmu bedah.

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

1. Prof.dr.Edhi Dharmana,MSc,PhD,Sp.ParK selaku guru dan 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. dr. Happy Kurnia Brotoarianto,SpBS(K) selaku guru dan pembimbing II 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
3. dr. Sahal Fatah, SpB, Sp.BTKV, selaku guru kami dan Kepala Bagian/ SMF Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi

Semarang yang memberikan kesempatan dan dukungan, sehingga tesis ini dapat selesai.

4. Prof.Drs. Sudharto P. Hadi, M.S, PhD, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
5. dr. Endang Ambarwati, SpRM(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. dr. Benny Issakh, SpB, SpB(K)Onk selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu 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, MKes, PKK, Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
9. Prof.Dr.dr.Tri Nur Kristiana,DMM,Mkes Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
10. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca sarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan pengetahuan, bimbingan dan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini
11. Dr. dr. RA. Kisdjamiatun RMD, M.Sc dan dr. Djoko Handojo, Sp.B, SpB(K)Onk sebagai tim penguji dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
12. Semua rekan residen dan seluruh karyawan Bagian Bedah FK UNDIP, karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik UNDIP yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan tesis ini berlangsung.

13. Isteri dr. Dewi Widya Puspita, Sp Rad dan anakku Anjani Azzahra yang telah memberikan dukungan dan semangat bagi kami untuk menyusun dan menyelesaikan tesis ini.
14. Orang tua kami H. Achmad Karmain dan Hj. Sofiyah, yang telah memberikan dukungan dan semangat bagi kami untuk menyusun dan menyelesaikan tesis ini.
15. Orang tua kami dr.H. Darwito,SH,Sp.B,Sp.B(K)Onk dan Hj. Titing Istiyah, yang telah memberikan dukungan dan semangat bagi kami untuk menyusun dan menyelesaikan tesis ini.

Saya menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran saya harapkan demi kesempurnaan penelitian ini. Saya berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran. Akhir kata saya mohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan yang terjadi, baik yang saya sengaja maupun tidak selama menyelesaikan penelitian ini.

Semarang, Januari 2015

Subiyakto



## DAFTAR ISI

|                                       | Halaman |
|---------------------------------------|---------|
| HALAMAN JUDUL .....                   | i       |
| LEMBAR PENGESAHAN .....               | ii      |
| LEMBAR MONITORING .....               | iii     |
| PERNYATAAN .....                      | iv      |
| RIWAYAT HIDUP SINGKAT .....           | v       |
| KATA PENGANTAR .....                  | vi      |
| DAFTAR ISI .....                      | ix      |
| DAFTAR GAMBAR .....                   | xii     |
| DAFTAR TABEL .....                    | xiii    |
| DAFTAR SINGKATAN .....                | xiv     |
| ABSTRAK .....                         | xvi     |
| ABSTRACT .....                        | xvii    |
| BAB 1. PENDAHULUAN .....              | 1       |
| 1.1. Latar belakang .....             | 1       |
| 1.2. Perumusan masalah .....          | 3       |
| 1.3. Tujuan penelitian .....          | 4       |
| 1.4. Manfaat penelitian .....         | 5       |
| 1.5. Orisinalitas.....                | 5       |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....          | 7       |
| 2.1. Tumor ganas payudara.....        | 7       |
| 2.1.1. Anatomi dan histologi.....     | 7       |
| 2.1.2. Etiologi dan patogenesis ..... | 7       |
| 2.1.3. Klasifikasi.....               | 9       |
| 2.1.4. Staging kanker payudara.....   | 11      |
|                                       | ix      |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.1.5 Karsinogenesis.....  | 11        |
| 2.1.6. Pengaturan replikasi sel.....   | 12        |
| 2.2. Aktivitas proliferasi sel .....   | 14        |
| 2.2.1 Apoptosis .....  | 17        |
| 2.2.2 Cyclooxygenase .....   | 19        |
| 2.3 Ekstrak kencur .....   | 25        |
| 2.4. Hewan coba .....  | 29        |
| 2.5 Pengaruh pemberian ekstrak kencur terhadap aktivitas proliferasi adenocarcinoma<br>mamma ..... | 30        |
| <b>BAB 3. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS .....</b>   | <b>32</b> |
| 3.1. Kerangka Teori.....   | 32        |
| 3.2. Kerangka Konsep .....   | 33        |
| 3.3. Hipotesis .....   | 33        |
| <b>BAB 4. METODE PENELITIAN .....</b>  | <b>34</b> |
| 4.1. Ruang lingkup penelitian.....   | 34        |
| 4.2. Waktu dan tempat penelitian .....   | 34        |
| 4.3. Jenis dan rancangan penelitian .....  | 34        |
| 4.4 Populasi dan sampel .....  | 35        |
| 4.5. Variabel penelitian .....   | 37        |
| 4.6. Definisi operasional.....   | 37        |
| 4.7. Analisis data .....   | 39        |
| 4.8. Instrumen dan bahan penelitian.....   | 39        |
| 4.9. Cara penelitian.....  | 41        |
| 4.10. Kerangka kerja .....   | 44        |
| <b>BAB 5. HASIL.....</b>   | <b>45</b> |
| <b>BAB 6. PEMBAHASAN .....</b>   | <b>55</b> |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN ..... | 58 |
| DAFTAR PUSTAKA .....            | 60 |
| LAMPIRAN                        |    |

## DAFTAR GAMBAR

|  |    |
|--|----|
| Gambar 1. Siklus Sel .....   | 15 |
| Gambar 2. Pengaruh pemberian COX-2 inhibitor pada sel tumor.....   | 23 |
| Gambar 3. Kencur ( <i>Kaempferia galangal</i> L) .....   | 26 |
| Gambar 4. Morfologi ekspresi <i>Cox-2</i> sel adenokarsinoma mamma mencit C3H, pada kelompok K, PI , PII, PIII ..... | 51 |

## DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabel 1.1. Nama penulis dan judul penelitian sebelumnya.....  | 5  |
| Tabel 2.1. Ciri gen-gen COX-1 dan COX-2 manusia dan produk-produk gennya.....                           | 19 |
| Tabel 2.2. Kandungan kimia kencur .....   | 27 |
| Tabel 4.1. Uji Normalitas Data ekspresi <i>Cox-2</i> .....  | 47 |
| Tabel 4.2. Uji Normalitas Data Ukuran Tumor Awal dan Akhir.....   | 48 |
| Tabel 4.3. Uji Normalitas Data Selisih Diameter Ukuran Tumor.....                                       | 50 |
| Tabel 4.4. Uji one way ANOVA Ekspresi <i>Cox-2</i> .....  | 52 |
| Tabel 4.5. Post Hoc Test COX-2 .....  | 52 |
| Tabel 4.6. Uji one way ANOVA Selisih Diameter Ukuran Tumor .....  | 53 |
| Tabel 4.7. Post Hoc Selisih Diameter Ukuran Tumor .....   | 53 |
| Tabel 4.8. Uji Korelasi Spearman (ekspresi <i>Cox-2</i> dan <i>Selisih Diameter Ukuran Tumor</i> )..... | 54 |

## DAFTAR SINGKATAN

|           |  |
|-----------|--|
| Akt = PKB | protein kinase B   |
| BB        | Berat Badan  |
| Bcl       | B cell lymphoma  |
| BRCA      | Breast Cancer Susceptibility                             |
| BRK-IAPI  | Badan Registrasi Kanker – Ikatan Ahli Patologi Indonesia |
| CAK       | Cdk-actvating Kinase                                     |
| cc        | centimeter cubic   |
| CCND1     | gen yang meng-enkode protein cyclin D1 pada manusia      |
| Cdk / CDK | Cyclin dependent kinase                                  |
| CKI       | Cdk Inhibitor  |
| cm        | centimeter   |
| C-myc     | gen regulator yang mengkode sebuah faktor transkripsi    |
| CNS       | Central Nerve System                                     |
| COX-1     | Cyclooxygenase 1   |
| COX-2     | Cyclooxygenase 2   |
| COX-3     | Cyclooxygenase 3   |
| DNA       | Deoxyribonucleic Acid                                    |
| E2F       | kelompok gen yang mengkode faktor transkripsi            |
| ER        | Estrogen Receptor  |
| Erb-B1    | = Her1 = EGFR, Epidermal Growtrh Factor Receptor         |
| ERK       | Extracellular Regulated Kinase                           |
| FADD      | Fas-Associated Death Domain                              |
| Fbx4      | F-box protein 4  |
| g         | gram   |
| G0        | Gap 0  |
| G1        | Gap 1  |
| G2        | Gap 2  |
| HDACIs    | Histone Deacetylase Inhibitors                           |
| hr        | hari   |
| IARC      | International Agency for research on Cancer              |
| IL-1      | Interleukin 1  |

|                     |  |
|---------------------|--|
| IL-2                | Interleukin 2  |
| IL-8                | Interleukin 8  |
| kDa                 | kilo Dalton  |
| kg                  | kilogram   |
| LnCap               | sel adenokarsinoma prostat manusia yang sensitif androgen                              |
| M                   | Mytotic  |
| MCF-7               | Michigan Cancer Foundation-7, salah satu sel kanker payudara yang ditemukan tahun 1970 |
| MEK                 | MAPK, Mitogen-Activated Protein Kinase   |
| mg                  | miligram   |
| mRNA                | massanger RNA  |
| mTOR                | mammalian Target or Rapamycin  |
| MTV-1               | Mammary Tumour Virus   |
| MuMTV               | murine Mammary Tumour Virus  |
| NF $\kappa$ $\beta$ | Nuclear Factor kappa betha   |
| Pg                  | Prostaglandin  |
| PI3K                | Phosphatidylinositol-3 kinase  |
| pRb                 | protein Retinoblastoma   |
| Raf                 | suatu enzym yang pada manusia dikodekan oleh gen RAF 1                                 |
| Ras                 | Reticular activating system  |
| Rb                  | Retinoblastoma   |
| RNA                 | Ribonucleic Acid   |
| S                   | Synthesis  |
| SKRT                | Survey Kesehatan Rumah Tangga  |
| TGF $\beta$         | Transforming Growth Factor Betha   |
| TNF                 | Tumor Necrosis Factors   |
| TNM                 | Tumor lymphonodi Metastase   |
| VEGF                | Vascular Endotheial Growth Factor  |

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KAEMFERIA GALANGA L (KENCUR)  
TERHADAP EKSPRESI COX-2 DAN PENGHAMBATAN UKURAN TUMOR PADA  
ADENOKARSINOMA MAMMA  
MENCIT C3H**

**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Penggunaan tanaman obat pada kanker payudara banyak dilakukan oleh penderita. Penelitian ini ingin membuktikan pengaruh ekstrak kencur (*Kaemferia Galanga L*) yaitu etil p- metiksisinamat yang memiliki efek anti inflamasi. Inflamasi merupakan salah satu penyebab kanker karena dapat meningkatkan perkembangan sel – sel abnormal yang akhirnya meningkatkan sel kanker.

**Metoda:** pre and post test design pada 24 mencit C3H yang dibagi menjadi 4 kelompok: kelompok 1(K,Kontrol), kelompok 2(PI,ekstrak kencur 100mg/kgBB/hari), kelompok 3(PII, 150mg/kgBB/hari), kelompok 4(PIII, 200mg/kgBB/hari). Setelah inokulasi tumor, diukur diameter awal tumor, diberikan perlakuan selama 3 minggu, diukur diameter akhir tumor, kemudian diukur ekspresi Cox-2, dilakukan uji Anova untuk masing-masing kelompok dan uji korelasi Spearman.

**Hasil:** Didapatkan penurunan variabel ekspresi Cox-2 dengan keseluruhan  $p < 0,001$  (bermakna). Selisih (delta) diameter tumor dilakukan uji beda variabel menunjukkan hasil yang bermakna untuk kelompok K ( $p = < 0,001$ ), PI ( $p = < 0,001$ ) dan PII ( $p = 0,021$ ) namun tidak bermakna untuk kelompok PIII ( $p = 0,059$ ). Didapatkan penurunan rerata(mean) ekspresi Cox-2 (K=37,8 ; PI=30,0 ; PII=25,4 ; PIII=22,5) dan penurunan rerata selisih diameter tumor (K=4,78 ; PI=3,16 ; PII=2,17 ; PIII=1,29), dan uji korelasi Spearman keduanya didapatkan korelasi yang bermakna ( $p = < 0,001$ ) dengan nilai korelasi  $r = 0,941$  (korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat kuat).

**Simpulan:** Ekstrak kencur menurunkan ekspresi Cox-2 mencit C3H adenokarsinoma secara bermakna, serta menghambat perkembangan massa tumor yaitu menurunkan selisih diameter tumor. Uji korelasi Spearman menunjukkan penurunan ekspresi Cox-2 dan penurunan selisih diameter tumor berhubungan secara bermakna dengan kekuatan korelasi sangat kuat.

**Kata kunci:** Kencur (*Kaemferia Galanga L*), ekspresi Cox-2, diameter tumor, adenocarcinoma mammae



# THE EFFECT OF KAEMFERIA GALANGA L (KENCUR) EXTRACT ON COX-2 EXPRESSION AND INHIBITION TUMOR SIZE ON BREAST ADENOCARCINOMA C3H MICE

## ABSTRACT

**Background:** Treatment of breast cancer using traditional plant are still used by patients. We want to know effect of kencur extract (Kaemferia Galanga L) or etil p- metiksisinamat which has effect. as anti inflammation. Inflammation is one of the causes of cancer because it can increase the growth of abnormal cells that improve cancer cells

**Methods:** pre and post test design on 24 C3H mices was divided into 4 groups: group 1(K, control), group 2(PI, kencur extract 100mg/kgBW/day), group 2(PII, 150mg/kgBW/day), group 3(PIII, 200mg/kgBW/day). After tumor inoculation, initial tumor diameter was measured, given treatment for 3 weeks, post treatment tumor diameter measurement, and then measuring Cox-2 expression. Anova test was conducted and then Post Hoc correlation test.

**Results:** Found out decreased on Cox-2 expression variable between groups with overall  $p < 0.001$  (significant). Tumor diameter difference with variable difference test showed significant result for group K ( $p = < 0,001$ ), PI ( $p = < 0,001$ ), PII ( $p = 0.021$ ) and group, but insignificant for group PIII ( $p = 0.021$ ). We found mean decrease of Cox-2 expression (K=37,8; PI=30,0; PII=25,4; PIII=22,5) and mean decrease of tumor diameter difference (K=4,78; PI=3,16; PII=2,17; PIII=1,29), and with Spearman correlation test found significant positive correlation ( $p = < 0,001$ ) with correlation coefficient ( $r = 0.436$  very strong).

**Conclusion:** Kencur extract decrease expression of Cox-2 adenocarcinoma C3H mice significantly, as well as inhibiting the growth of tumor mass is offset diameter of the tumor. Spearman correlation test showed a decrease in the expression of Cox-2 and decrease the difference in tumor diameter was significantly associated with the strength of the correlation is very strong.

**Keywords:** Kencur (Kaemferia Galanga L), Cox 2 expression, diameter of the tumor, adenocarcinoma mammae

