



**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN *Carica pubescens* TERHADAP  
JUMLAH LEUKOSIT TIKUS *Sprague Dawley* YANG DIINDUKSI  
*Azoxymethane***

**LAPORAN HASIL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Guna Mencapai Gelar  
Sarjana Strata-1 Kedokteran Umum**

**EKA MEYLIANA SUGENG  
220101114120085**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**2018**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH**

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN *Carica pubescens* TERHADAP  
JUMLAH LEUKOSIT PADA TIKUS *Sprague Dawley* YANG DIINDUKSI  
*AZOXYMETHANE***

Disusun oleh:

**EKA MEYLIANA SUGENG**

**22010115120085**

Telah disetujui:

Semarang, 12 Oktober 2018

**Pembimbing I**



**dr. Ainun Rahmasari Gumay, M.Si,Med**

**NIP. 198709172010122010**

**Pembimbing II**



**dr. Saekhol Bakri, MPH**

**NIP. 198508172010121005**

**Ketua Penguji**



**dr. Darmawati Ayu I., M.Si,Med**

**NIP. 19860801210122004**

**Ketua Program Studi Kedokteran**



**Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si**

**NIP. 196301281983022001**

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Eka Meyliana Sugeng

NIM : 22010115120085

Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan  
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul KTI : Efek Pemberian Ekstrak Daun *Carica pubescens*  
terhadap Jumlah Leukosit pada Tikus *Sprague Dawley*  
yang Diinduksi *Azoxymethane*

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
2. KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasikan dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
3. Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan.

Semarang, 12 Oktober 2018

Eka Meyliana Sugeng

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus karena berkat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul Efek Pemberian Ekstrak Daun *Carica Pubescens* terhadap Jumlah Leukosit Pada Tikus *Sprague dawley* yang Diinduksi *Azoxymethane*). Penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini bertujuan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna memperoleh gelar sarjana strata-1 kedokteran umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh sebab itu penulis mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan Karya Tulis Ilmiah ini. Sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Bersama ini dengan segala kerendahan hati dan penuh rasa hormat, penulis menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan penulis untuk belajar dan meningkatkan ilmu pengetahuan serta keahlian.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan, sarana dan prasarana kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas ini dengan lancar.
3. *dr. Tun Paksi* Sareharto, M.Si.Med, Sp.A sebagai ketua tim KTI FK UNDIP yang telah memberikan kesempatan penulis untuk menyusun sebuah Karya Tulis Ilmiah ini.

4. dr. Ainun Rahmasari G, M.Si.Med sebagai dosen pembimbing I dan dr. Saekhol Bakri, MPH sebagai dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan koreksi dan bimbingan sehingga karya tulis ini dapat terselesaikan.
5. dr. Darmawati Ayu Indraswari, M.Si.Med sebagai penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan koreksi sehingga karya tulis ini dapat terselesaikan.
6. Kedua orangtua penulis, Bambang Sugeng dan Rantiani, serta adik penulis, David Pramono Sugeng dan Daniel Julianto Sugeng yang selalu mendukung dan mendoakan agar penyusunan karya tulis ini dapat berjalan dengan baik dan lancar.
7. Kedua rekan penelitian penulis, Maharani Shofa Yudina dan Faradila Nadya Bleizensky yang telah bersama-sama penulis menyelesaikan penelitian ini.
8. Theophilus Kawehedo yang selalu memberi semangat dan dukungan dalam menyelesaikan KTI ini.
9. Sahabat-sahabat penulis yang selalu membantu penulis dan selalu mendukung dalam pembuatan karya tulis ini, Salma Adhenia K.U, Jennifer Patricia T.S, Sanya Gabriella B, Debby Vania, Nathalia Tiara M.K dan sahabat yang lain yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu.
10. Semua pihak yang membantu dalam penyusunan karya tulis ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Inflamasi adalah salah satu faktor penyebab terjadinya kanker kolorektal. Flavonoid adalah suatu senyawa yang terkandung dalam daun *Carica pubescens* diyakini memiliki efek antiinflamasi.

**Tujuan:** mengetahui efek pemberian ekstrak daun *Carica pubescens* terhadap jumlah leukosit pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi *azoxymethane*.

**Metode:** jenis penelitian ini adalah *post test only control group design* dengan sampel terdiri dari 25 tikus *Sprague dawley* yang dibagi dalam 5 kelompok yaitu K1 diberi injeksi NaCl 0,9% seminggu sekali selama dua minggu, K2 diberi injeksi *azoxymethane* seminggu sekali selama dua minggu. P1, P2 dan P3 yang diberi injeksi *azoxymethane* seminggu sekali dalam dua minggu dan diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dengan dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB dan 400 mg/KgBB. Jumlah leukosit dihitung dengan alat *hematology analyzer* Sysmex KX-21 yang dinyatakan dalam sel/ $\mu$ L. Data dianalisis dengan One way Anova dan uji Post Hoc.

**Hasil:** rerata jumlah leukosit kelompok K2 ( $7000 \pm 2065,2 \mu\text{L}$ ) lebih tinggi signifikan dibanding K1 ( $4830 \pm 449,4 \mu\text{L}$ ,  $p=0,002$ ) dan P1 ( $4380 \pm 715,5 \mu\text{L}$ ,  $p=0,002$ ). Rerata kelompok K2 ( $7000 \pm 2065,2 \mu\text{L}$ ) lebih tinggi namun tidak berbeda signifikan dengan kelompok P2 ( $6820 \pm 1030,5 \mu\text{L}$ ,  $p=0,807$ ) dan P3 ( $6020 \pm 759,6 \mu\text{L}$ ,  $p=0,193$ ).

**Kesimpulan:** ekstrak daun *Carica pubescens* menurunkan jumlah leukosit.

**Kata Kunci:** *Carica pubescens*, leukosit, kanker kolorektal.

## ABSTRACT

**Background:** inflammation is one of the causative factors of colorectal cancer. Flavonoids are compounds contained in the leaves of *Carica pubescens* that have an effect as anti-inflammatory.

**Aim:** to know the chemopreventive effect of *Carica pubescens*'s leaves extract on the number of leucocyte in Sprague dawley that induced by azoxymethane.

**Method:** this study is a true experimental study with randomized post test only control group design with a sample of 25 Sprague dawley divided into 5 groups, K1 was given intraabdominal injection of NaCl 0,9% once a week for two weeks, K2 was given intraabdominal injection of azoxymethane once a week for two weeks. P1, P2 and P3 was given intraabdominal injection of azoxymethane once a week for two weeks and given *Carica pubescens*'s leaves extract with dose of 100 mg/KgBW, 200 mg/KgBW and 400 mg/KgBW everyday for 14 days. Leucocytes count calculated by hematology analyzer Sysmex KX-21 expressed in cells/ $\mu$ L. Data were analyzed with One way Anova and Post Hoc test.

**Result:** The mean number of leucocytes count in group K2 ( $7000 \pm 2065,2 \mu$ L) was significantly higher than group K1 ( $4830 \pm 449,4 \mu$ L,  $p=0,002$ ) and P1 ( $4380 \pm 715,5 \mu$ L,  $p=0,002$ ). The mean number of leucocytes count in group K2 ( $7000 \pm 2065,2 \mu$ L) was higher but not significantly different from P2 ( $6820 \pm 1030,5 \mu$ L,  $p=0,807$ ) and P3 ( $6020 \pm 759,6 \mu$ L,  $p=0,193$ ).

**Conclusion:** *Carica pubescens* leaf extract reduce the number of leukocytes.

**Keyword:** *Carica pubescens*, leucocytes, colorectal cancer

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
ABSTRAK .....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Permasalahan Penelitian .....	3
1.2.1. Permasalahan Umum.....	4
1.2.2. Permasalahan Khusus .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1. Umum .....	5
1.3.2. Khusus .....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	6
1.5. Keaslian Penelitian.....	7
BAB II.....	9
TINJAUAN PUSTAKA .....	9
2.1. Kanker Kolorektal.....	9
2.1.1. Faktor Risiko .....	10
2.1.2. Patofisiologi.....	13
2.1.3. <i>Azoxymethane</i> (AOM) Sebagai Induksi Hewan Coba dengan Kanker Kolorektal.....	16
2.2. <i>Carica pubescens</i> .....	16



2.2.1. Efek daun <i>Carica pubescens</i> terhadap kanker.....	17
2.2.2. Efek daun <i>Carica pubescens</i> terhadap Inflamasi.....	18
2.3. Leukosit.....	19
2.3.1. Pengaruh Leukosit terhadap Kanker Kolorektal.....	20
2.4. Kerangka Teori .....	22
2.5. Kerangka Konsep.....	22
2.6. Hipotesis .....	23
2.6.1. Hipotesis Mayor.....	23
2.6.2. Hipotesis Minor .....	23
BAB III .....	24
METODOLOGI PENELITIAN.....	24
3.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	24
3.2. Tempat Dan Waktu Penelitian .....	24
3.2.1. Tempat Penelitian .....	24
3.2.2. Waktu Penelitian.....	24
3.3. Rancangan Penelitian.....	24
3.4. Populasi Dan Sampel.....	25
3.4.1. Populasi Target .....	25
3.4.2. Populasi Terjangkau .....	25
3.4.3. Sampel .....	26
3.5. Variabel Penelitian.....	27
3.5.1. Variabel Bebas.....	27
3.5.2. Variabel Terikat .....	27
3.6. Definisi Operasional .....	28
3.7.1. Alat .....	28
3.7.2. Bahan .....	28
3.8. Cara kerja .....	29
3.8.1. Adaptasi Tikus <i>Sparague dawley</i> Jantan .....	29
3.8.2. Pengelompokan.....	29
3.8.3. Ekstraksi Daun <i>Carica pubescens</i> .....	29
3.8.4. Penentuan Dosis Ekstrak Daun <i>Carica pubescens</i> .....	30

3.8.5. Injeksi <i>Azoxymethane</i> (AOM) .....	30
3.8.6. Pemberian Perlakuan .....	30
3.8.7. Pengambilan Sampel Darah.....	32
3.8.8. Pengukuran Jumlah Leukosit.....	32
3.9. Alur Penelitian .....	34
3.10. Analisis Data .....	35
3.11. Etika Penelitian.....	35
BAB IV .....	36
HASIL PENELITIAN.....	36
4.1. Analisa sampel .....	36
4.2. Analisa deskriptif .....	36
4.3. Analisa analitik .....	38
BAB V.....	39
PEMBAHASAN .....	39
5.1. Perbedaan Jumlah Leukosit pada Masing-masing Kelompok .....	39
5.2. Keterbatasan Penelitian.....	41
BAB VI .....	43
SIMPULAN DAN SARAN .....	43
7.1. Simpulan .....	43
7.2. Saran .....	44
DAFTAR PUSTAKA .....	45
Lampiran. ....	51

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian.....	7
Tabel 2. <i>Tumor Node Metastasis</i> (TNM) Klasifikasi kanker kolorektal AJCC....	10
Tabel 3. Stadium Kolorektal dan Ketahanan Hidup AJCC .....	10
Tabel 4. Definisi Operasional .....	29
Tabel 5. Jadwal Penelitian.....	37
Tabel 6. Rerata Jumlah Leukosit (sel/ $\mu$ L) pada semua kelompok.....	38
Tabel 7. Nilai <i>p</i> Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> LSD Perbandingan Jumlah Leukosit Antar Kelompok.....	39

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perubahan Epitel Pada Kanker Kolorektal.....	14
Gambar 2. Tanaman <i>Carica pubescens</i> .....	17
Gambar 3. Kerangka teori .....	22
Gambar 4. Kerangka konsep .....	22
Gambar 5. Skema Sampel.....	25
Gambar 6. Alur penelitian.....	35
Gambar 7. Perbandingan rerata jumlah leukosit (sel/ $\mu$ L) antar kelompok .....	38

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....	51
Lampiran 2. Analisis Data.....	52
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian.....	56

## DAFTAR SINGKATAN

NSAID	: <i>Non-Steroidal Anti-Inflammation Drug</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
FOLFOX	: <i>Folinic Acid (leukovorin) Fluorouracil (5-FU) Oxaliplatin</i>
AJCC	: <i>American Joint Commitee on Cancer</i>
FAP	: <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
HNPCC	: <i>Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
APC	: <i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math></i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
TLR-4	: <i>Toll Like Receptor-4</i>
EGFR	: <i>Epithelial Growth Factor Receptor</i>
RONs	: <i>Reactive Oxygen and Nitrogen Species</i>
NOS	: <i>Nitric Oxyde Synthase</i>
AOM	: <i>Azoxymethane</i>
MAM	: <i>Methyl-Azoxymethane</i>
MAPK	: <i>Mitogen Active Protein Kinase</i>
PI3K	: <i>Phospoinositide-3 Kinase</i>

GSK-3 $\beta$  : *Glycogen Synthase Kinase -3 $\beta$*   
KCPS : *Korean Cancer Prevention Study*  
LPPT : *Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu*