

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DIOSCOREA  
ESCULENTA (GEMBILI) TERHADAP EKSPRESI  
CYCLOOXYGENASE-2 DAN INTERLEUKIN-8  
PADA ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H**

*THE EFFECT OF DIOSCOREA ESCULENTA  
(GEMBILI) EXTRACT  
ON CYCLOOXYGENASE-2 AND INTERLEUKIN-8  
EXPRESSION ON BREAST ADENOCARCINOMA C3H MICE*



TESIS

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai derajat Sarjana S-2

**Magister Ilmu Biomedik**

**Nurul Hidayat**

**G4A009060**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2014**

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DIOSCOREA ESCULENTA (GEMBILI)  
TERHADAP EKSPRESI CYCLOOXYGENASE-2 DAN INTERLEUKIN-8  
PADA ADENOKARSINOMA MAMMA MENCIT C3H

disusun Oleh :

**Nurul Hidayat**

**G4A009060**

Telah dipertahankan di depan Tim penguji

Pada tanggal 18 Maret 2014

dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui :

Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

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

Prof. Dr. Edi Dharmana, MsC, PhD, Sp.Park  
NIP. 194703121976031001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

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

**LEMBAR MONITORING PERBAIKAN  
PENELITIAN TESIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Penelitian Tesis** yang diajukan pada

18 Maret 2014, atas :

Nama Mhs : dr. Nurul Hidayat

NIM : G4A009060

Judul : Pengaruh Pemberian Ekstrak *Dioscorea Esculenta* (Gembili)  
Terhadap Ekspresi Cyclooxygenase-2 Dan Interleukin-8 Pada  
Adenokarsinoma Mamma Mencit C3h

<b>NO</b>	<b>NAMA</b>	<b>PENGUJI</b>	<b>TANDA TANGAN</b>	<b>TANGGAL</b>
1	Prof. Dr. dr. Winarto, DMM, SpMK, SpM(K)	Ketua Penguji		
2	dr. H. Darwito, SH, SpB, SpB(K)Onk	Penguji anggota/ Pembimbing I		
3	Prof. dr. Edi Dharmana, M.Sc, PhD, Sp.ParK	Penguji anggota/ Pembimbing II		
4	Dr. Djoko Handojo, Sp.B, Sp.B(K)Onk	Penguji anggota		

## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini 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 atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 17 Desember 2013

Penulis

(dr. Nurul Hidayat)

## **RIWAYAT HIDUP SINGKAT**

### **A. IDENTITAS**

Nama : Nurul Hidayat  
NIM : G4A009060  
Tempat / Tgl Lahir : Bangkalan, 25 Desember 1977  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Laki-laki

### **B. Riwayat Pendidikan**

1. SDN Kraton I, Bangkalan, Jawa Timur : Lulus tahun 1990
2. SMPN 1 Bangkalan, Jawa Timur : Lulus tahun 1993
3. SMU I Bangkalan, Jawa Timur : Lulus tahun 1996
4. FK UWKS, Surabaya, Jawa Tengah : Lulus tahun 2003
5. PPDS 1 Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang Jawa Tengah

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan YME atas limpahan rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Pengaruh pemberian ekstrak *Dioscorea esculenta* (Gembili) terhadap ekspresi Cox-2 dan ekspresi H-8 pada adenokarsinoma mamma mencit C3H”.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada Prof. Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK selaku dosen pembimbing kedua dan dr. H. Darwito, SH. SpB(K)Onk selaku pembimbing pertama, 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 Prawata Hadi MES, PhD, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr. dr. Anies, PKK, MKK. Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. Dr. Endang Ambarwati, SpKFR(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
4. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.

5. Prof. dr. Siti Fatimah Muis, MSc, Sp.GK, Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi.
6. Dr. Sahal Fatah, SpBTKV, Ketua Bagian Bedah & Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
7. Dr. dr. Selamat Budijitno, SpB(K)Onk, Sekretaris Program Studi PPDS I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. Dr. Harijadi, SpPA(K), Kepala Instalasi Patologi Anatomi RSU Dr. Sardjito / FK UGM Yogyakarta.
9. Ibu Agustina Supriyanti, Amd, Ketua Analis dan Tehnisi Instalasi Patologi Anatomi RS dr. Sardjito / FK UGM Yogyakarta.
10. Drs. Kusmardi, MS, Koordinator Penelitian Departemen Patologi Anatomi FK-UI Jakarta, beserta staf.
11. Dr. Bambang Cahyono, Ketua Laboratorium Pengujian Mutu Bahan Obat Alam dan Agroindustri LPPM Universitas Diponegoro Semarang.
12. Prof. dr. Lisyani Suromo, SpPK(K); Prof.Dr.dr. Suprihati, Sp.THT-KL(K), M.Sc; Prof. Dr.dr.Winarto, SpMK, SpM(K), DMM, Dr. Djoko Handojo, SpB(K)Onk, dr. Neni Susilaningsih, Msi, selaku narasumber yang telah sabar berkenan memberi masukan, arahan, serta koreksi dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
13. Semua rekan sejawat residen Ilmu Bedah FK Undip, pegawai Departemen Patologi Anatomi FK-UI, pegawai Laboratorium Pengujian Mutu Bahan Obat Alam dan Agroindustri LPPM Undip, pegawai Laboratorium Patologi Anatomi FK UGM / RS dr. Sardjito yang tidak dapat penulis sebutkan semua.

14. Orang tua dan saudara kandung penulis, istri (dr. Daniar Sukmawati) dan anak penulis (Alif Dhany Hidayat), terima kasih telah mendorong dan memberi semangat.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan penulis terima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Semarang, 17 Desember 2013

Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN TESIS .....	iii
PERNYATAAN .....	iv
RIWAYAT HIDUP SINGKAT .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ABSTRAK .....	xv
ABSTRACT .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	6
1.5. Orisinalitas .....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Adenokarsinoma mamma .....	9
2.1.1. Etiologi dan Patogenesis .....	9

2.1.2.	Klasifikasi .....	11
2.1.3.	Stadium Kanker Payudara .....	12
2.2.	Mekanisme Inflamasi Menyebabkan karsiogenesis .....	12
2.3.	Cyclooxygenase enzim / Cox-2 .....	13
2.3.1.	Pengaruh Cox-2 pada sel tumor.....	14
2.3.2.	Cox-2 meningkatkan invasi sel kanker payudara .....	16
2.3.3.	Cox-2 menggunakan IL-8 untuk meningkatkan invasi sel kanker payudara.....	16
2.4.	Interleukin-8 .....	17
2.4.1.	Aktivitas PKC terlibat dalam produksi IL-8 dan invasi sel kanker payudara yang dimediasi oleh Cox-2 .....	20
2.5.	Ekstrak gembili ( <i>Dioscorea esculenta</i> ) .....	21
2.5.1.	Definisi .....	21
2.5.2.	Kandungan .....	21
2.5.3.	Dosis .....	22
2.6.	Hewan coba .....	22
BAB III. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS .....		24
3.1.	Kerangka Teori .....	24
3.2.	Kerangka Konsep.....	25
3.3.	Hipotesis .....	25
BAB IV. METODE PENELITIAN .....		26
4.1.	Ruang Lingkup Penelitian .....	26
4.2.	Tempat & Waktu Penelitian .....	26

4.3. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	26
4.4. Populasi dan Sampel Penelitian .....	27
4.5. Variabel Penelitian .....	28
4.6. Bahan dan Alat .....	29
4.6.1. Bahan transplantasi .....	29
4.6.2. Alat Transplantasi .....	29
4.6.3. Alat Pembuatan Ekstrak .....	30
4.7. Alur Kerja .....	31
4.8. Cara Kerja .....	32
4.8.1. Pembuatan Ekstrak Gembili .....	32
4.8.2. Prosedur Transplantasi jaringan Tumor Pada Mencit .....	32
4.8.3. Pemberian Perlakuan .....	33
4.9. Definisi Operasional .....	35
4.10. Analisis Data .....	36
4.11. Persyaratan Etik .....	36
BAB V. HASIL.....	37
BAB VI. PEMBAHASAN.....	45
BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN .....	48
DAFTAR PUSTAKA .....	49
LAMPIRAN 5	

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Terdahulu .....	7
Tabel 2. Uji normalitas Data.....	39
Tabel 3. Uji korelasi Pearson.....	43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pengaruh Pemberian COX-2 Inhibitor Pada Sel Tumor .....	14
Gambar 2. Morfologi ekspresi <i>Cox-2</i> sel adenokarsinoma mamma mencit C3H, pada kelompok K, D1, D2, D3.....	41
Gambar 3. Morfologi ekspresi <i>IL-8</i> sel adenokarsinoma mamma mencit C3H, pada kelompok K, D1, D2, D3.....	42

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil Pembacaan Cox-2.....	53
Lampiran 2. Hasil Pembacaan IL-8 .....	54
Lampiran 3. Hasil SPSS .....	55
Lampiran 4. Foto Penelitian .....	66
Gb.1. Persiapan Alat Transplantasi Tumor .....	66
Gb.2. Penyondean Ekstrak Gembili ( <i>Dioscorea esculenta</i> ) ke mencit Betina C3H .....	66
Gb.3. Bubur Tumor yang Akan Diinokulasikan ke Mencit C3H.....	67
Lampiran 5. Ethical Clearence .....	68

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Penggunaan tanaman obat pada kanker payudara banyak dilakukan oleh penderita. Penelitian ini ingin membuktikan pengaruh zat aktif Gembili (*Dioscorea esculenta*) yaitu *dioscin* dan *diosgenin* yang memiliki efek anti tumor terhadap ekspresi *Cox-2* dan ekspresi *IL-8* yang dikatakan dapat menyebabkan keganasan termasuk keganasan payudara.

**Metoda:** *pre and post test design* pada 24 mencit C3H yang dibagi menjadi 4 kelompok: kelompok 1 (K, Kontrol), kelompok 2 (D1, ekstrak gembili 100mg/kgBB/hari), kelompok 3 (D2, 150mg/kgBB/hari), kelompok 4 (D3, 200mg/kgBB/hari). Setelah Inokulasi tumor, diberikan perlakuan selama 3 minggu, diukur ekspresi *Cox-2* dan diukur ekspresi *IL-8* dilakukan uji *Anova* untuk masing-masing kelompok dan digunakan uji parametrik korelasi Pearson.

**Hasil :** Didapatkan penurunan variabel ekspresi *Cox-2* dengan keseluruhan  $p < 0,001$  (bermakna), dan juga didapatkan penurunan variabel ekspresi *IL-8* dengan keseluruhan  $p < 0,001$  (bermakna), dan juga didapatkan penurunan rerata (mean) ekspresi *Cox-2* (K = 36,85; D1 = 20,70; D2 = 25,20; D3 = 23,00) dan penurunan rerata *IL-8* (K = 26,60; D1 = 20,70; D2 = 14,80; D3 = 12,40), dan uji parametrik Korelasi Pearson, keduanya didapatkan korelasi yang bermakna ( $p = < 0,001$ ) dengan nilai korelasi  $r = 0,926$  (korelasi positif, dengan kekuatan hubungannya positif sangat kuat)

**Simpulan :** Ekstrak gembili menurunkan ekspresi *Cox-2* dan ekspresi *IL-8* mencit C3H adenokarsinoma mamma, serta mempunyai uji parametrik korelasi Pearson, yang kuat.

**Kata kunci :** Gembili (*Dioscorea esculenta*), ekspresi *Cox-2*, *IL-8*, adenocarsinoma mammae

## ABSTRACT

**Background:** Treatment of breast cancer using traditional plant are still used by patients. The research proved the effect of Gembili (*Dioscorea esculenta*) which active compound dioscyn and diosgenyn interferes Cox-2 and Il-8 that caused malignancy off breast cancer.

**Methods:** pre and post test design was done on 24 C3H mice which was divided into 4 groups: group 1 (K, control), group 2 (D1, gembili extract 100mg/kgBW/day), group 3(D2, 150mg/kgBW/day), group 4(D3, 200mg/kgBW/day). After tumor inoculation, it was given a treatment for 3 weeks, and measuring Cox-2 and Il-8 expression *Anova test* was conducted for each group and implemented *parametric Pearson correlation test*.

**Results:** It Found decreased on Cox-2 and Il-8 expression variable between groups with overall  $p < 0.001$  (significant). Cox-2 and Il-8 difference with variable difference test showed significant result for group, but insignificant for group D2 and group D3. We found mean decrease of Cox-2 expression (K=36,85; D1=31,10; D2=25,20; D3=23,00) and mean decrease of Il-8 expression (K=26,60; D1=20,70; D2=14,80; D3=12,40) and with *Pearson correlation test* found significant possitive correlation( $p < 0,001$ ) with correlation coefficient ( $r=0,926$ , very strength).

**Conclusion:** gembili (*Dioscorea esculenta*) extract on adenocarcinoma mammae C3H mice significantly decreases *Cox-2 and Il-8* expression, in which *Pearson correlation test* has very strength correlation.

**Keywords:** Gembili(*Dioscorea esculenta*), *Cox-2* expression, *IL-8* expression , mammary adenocarcinoma.