

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *PHALERIA*
MACROCARPA TERHADAP IL-12 DAN GRANZYME**
Studi in Vivo Pada Adenocarcinoma Mamma Mencit C3H yang Diberi
Noadjuvant Adriamycin dan Cyclophosphamide

**EFFECT OF *PHALERIA MACROCARPA* IN
EXPRESSION OF IL-12 AND GRANZYME**
In Vivo Studies on Mamma Adenocarcinoma C3H Mice were given
Noadjuvant Adriamycin and Cyclophosphamide



Tesis
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat SarjanaS-2

Magister Ilmu Biomedik

DICKY SUSENO
G4A007062

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2011

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *PHALERIA* *MACROCARPA* TERHADAP IL-12 DAN GRANZYME Studi in Vivo pada Adenocarcinoma Mamma Mencit C3H yang Diberi Neoadjuvant Adriamycin dan Cyclophosphamide

Oleh :
dr. Dicky Suseno

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 16 Agustus 2012
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota

Prof.dr.EdiDharmana,MSc,PhD,Sp.ParK
NIP. 194703121976031001

dr. DjokoHandojo, SpB, SpBOnk
NIP. 194811191978021001

Mengetahui
KetuaProgramStudiMagisterIlmuBiomedik
Program PascaSarjanaUniversitasDiponegoro

Prof. DR.dr. Winarto, SpMK, SpM
NIP. 194906171978021001

PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah 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, sumbernyadijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 22 April 2010

Penulis

(dr. DickySuseno)

DAFTAR ISI

	Hal
LEMBAR PENGESAHAN	i
PERNYATAAN	ii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
ABSTRAK	viii
KATA PENGANTAR	xi
Bab I Pendahuluan	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.3.1. Tujuan Umum	5
I.3.2. Tujuan Khusus	5
I.4. Manfaat Penelitian	6
I.5. Originalitas Penelitian	7
Bab II Tinjauan Pustaka	7
II.1. Kanker Payudara	9
II.1.1. Insidensi	9
II.1.2. Etiologi dan Patogenesis	10
II.1.3. Klasifikasi	10

II.1.4. Penatalaksanaan	11
II.2. Respon Immunologik Terhadap Sel Tumor	12
II.2.1. Antigen Tumor	13
II.3. Mekanisme Efektordalam Melawan Tumor	14
II.3.1. Sel Natural Killer (NK)	14
II.3.2. Interferon	18
II.3.3. Interleukin 12 (IL-12)	20
II.3.5. Perforin	21
II.3.6. Granzyme	21
II.4. Phaleria Macrocarpa	24
II.5. Adriamycin / Anthracyclin	28
II.6. Cyclophosphamide	30
Bab III Kerangka Konsep Dan Hipotesis	33
III.1. Kerangka Teori	33
II..2. Kerangka Konsep	34
III.3. Hipotesis Penelitian	34
Bab IV Metode Penelitian	35
IV.1. Disain Penelitian	35
IV.2. Waktu dan Lokasi Penelitian	37
IV.3. Variabel Penelitian	37
IV.4. Definisi Operasional	38
IV.5. Bahan dan Alat	39
IV.6. Pelaksanaan Penelitian	40

IV.7. Alur kerja	41
IV.8. Prosedur Pemeriksaan	42
IV.9. Analisis data	44
IV.12. Etika Penelitian	45
Bab V Hasil	46
Bab VI Pembahasan	52
Bab VII Simpulan dan saran	55
VII.1. Simpulan	55
VII.2.Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
RIWAYAT HIDUP SINGKAT	64
LEMBAR PERNYATAAN	65
LAMPIRAN	66

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1. Struktur Kristal kimiadari Granzyme B	17
Gambar 2. Struktur kimia Adriamycine	23
Gambar 3. Struktur 3D dari Adriamycine	23
Gambar 4. Struktur 3D dari ikatan interkalasi Adriamycine dengan salah satu DNA double helix	25
Gambar 5. Struktur kimia Cyclophosphamide	26
Gambar 6. Rerata, Standard Deviasi dan rentangan IL-12	45
Gambar 7. Rerata, Standard Deviasi dan rentangan Granzyme	46
Gambar 8. Mikroskopis perlakuan tiap-tiap kelompok percobaan	51

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1. Orisinalitas Penelitian	6

DAFTAR SINGKATAN

AC	Adriamycindan Cyclophosphamide
PM	Phaleria Macrocarpa
CR	Complete Respon
PR	Partial Respon
NR	No Respon
MSCs	Myeloid Supressor Cells
GA	Gallic Acid
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
Xiap	X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein
Akt/mTOR	Ak transforming/ Mammalian Target Of Rapamycin
TNF- α .	Tumor Necrosis Factor Alpha
IFN- γ	Interferon- γ
CTL	Cytotoxic T Lymphocyte
sel NK	Sel Natural Killer
CAF	Cyclophosphamide, AdryamicinFlurouracil
CEF	Cyclophosphamidee, Epirubicin, Flurouracil
FLICE	FADD-Like IL-1 Converting Enzyme
FADD	Fas-Associated Death Domain
TdT	Terminal deoxynucleotideTransferase
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

ABSTRAK

Latarbelakang: *Phaleriamacrocarpa* (MahkotaDewa) merupakan salah satu tanaman obat tradisional Indonesia yang sudah banyak digunakan sebagai tanaman obat anti kanker yang berefek menghambat pertumbuhan tumor payudara karena mengandung alkaloid, terpenoid, saponin, asam galat, zat yang diyakini dapat meningkatkan system imunitas. Pemberian Adriamycin dan cyclophosphamide (AC) sebagai kemoterapi pada kanker payudara dapat mengganggu system imunitas. Diharapkan pemberian *Phaleria macrocarpa* dapat meningkatkan system imun, diantaranya IL-12 dan Granzyme

Tujuan: Membuktikan pengaruh *Phaleria macrocarpa* terhadap kadar IL-12 dan Granzyme pada adenocarcinoma mamma mencit C3H yang diberi neoadjuvan AC serta hubungan peningkatan ekspresi IL-12 dan Granzyme.

MetodePenelitian: Desain *post test only* pada hewan coba mencit C3H yang dibagi menjadi 4 kelompok : kontrol(K1), diberi AC(K2), diberi AC dan PM 0,0715 mg /hari(K3), diberi AC dan PM 0,14 mg /hari(K4). Setelah inokulasi tumor, dihitung kadar IL-12, dan Granzyme, lalu dilakukan uji *One way Anova* untuk masing-masing kelompok dan uji korelasi *Pearson*.

Hasil: Terdapat peningkatan kadar IL-12 pada semua kelompok perlakuan dengan $P < 0,001$ (K1), $p = 0,052$ (K2), dan $p = 0,947$ (K3), dan terdapat peningkatan kadar Granzyme terhadap semua perlakuan dengan $p = 0,005$ (K1), $p = 0,343$ (K2), $p = 0,003$ (K3)

Kesimpulan: Pemberian *Phaleria macrocarpa* meningkatkan ekspresi IL-12 dan Granzyme, dan terdapat korelasi bermakna antara peningkatan ekspresi IL-12 dan Granzyme.

Kata kunci: *Phaleriamacrocarpa*, adenokarsinoma mammae, Adriamycin. Cyclophosphamide, IL-12, Granzyme

ABSTRACT

Background: *Phaleriamacrocarpa* (Mahkota Dewa) is one of Indonesian traditional medicinal plants that has been widely used as anti-cancer medicinal plants which have an effect inhibits the growth of breast tumors. It contains alkaloids, terpenoids, saponins, gallic acid, substances that are believed to boost immunity. Provision of adriamycin and cyclophosphamide (AC) as chemotherapy in breast cancer can interfere with immune system. Expected delivery *Phaleriamacrocarpa* can enhance the immune system, including IL-12 and Granzyme

Purpose: Proving *Phaleriamacrocarpa* influence on the expression of IL-12 and Granzyme on adenocarcinoma mamma C3H mice fed the AC and the relationship neoadjuvant increased expression of IL-12 and Granzyme.

Research Methods: Design post test only on animals try C3H mice were divided into 4 groups: control (K1), were given AC (K2), AC and AM were 0.0715 mg / day (K3), given the AC and AM 0, 14 mg / day (K4). After tumor inoculation, the expression of IL-12 was calculated, and Granzyme, then do One-way ANOVA test for each group and the Pearson correlation test.

Results: There is an increased expression of IL-12 in all treatment groups with $P < 0.001$ (K1), $p = .052$ (K2), and $p = 0.947$ (K3), and there is increased expression of Granzyme of all treatments with $p = 0.005$ (K1), $p = .343$ (K2), $p = 0.003$ (K3)

Conclusion: Giving *Phaleriamacrocarpa* increased expression of IL-12 and Granzyme, and there is a significant correlation between increased expression of IL-12 and Granzyme.

Key words: *Phaleriamacrocarpa*, mammary adenocarcinoma, Adriamycin, Cyclophosphamide, IL-12, Granzyme

KATA PENGANTAR

PujiSyukur dipanjatkan kehadirat ALLAH SWT atas limpahan rahmat dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *PHALERIA MACROCARPA* TERHADAP IL-12 DAN GRANZYME (Studi in Vivo pada Adenocarcinoma Mamma Mencit C3H yang DiberiNeoadjuvant Adriamycin dan Cyclophosphamide) “

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

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk dan Prof. Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK sebagai dosen pembimbing, 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 P. Hadi, MES, PhD, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr. dr. Anies, MKes, PKK, Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. dr. Endang Ambarwati, SpRM(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
4. DR.dr. Winarto, SpMK, SpMK, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. (Alm.) Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K) FIAC,
6. dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk, Ketua Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang.
7. dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU, Ketua Program Studi PPDS I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. Prof. DR. dr. Ign. Riwanto, SpB(K)BD, FINACS, pembimbing dan ketua penelitian

9. dr. Harijadi , SpPA(K), Kepala Instalasi Patologi Anatomi RSUD Sardjito FK UGM Yogyakarta.
10. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi yang telah memberikan dana penelitian melalui Hibah Pasca Sarjana yang dikoordinasi oleh Prof. DR. dr. Ign. Riwanto, SpB(K)BD, FINACS
11. Tim penguji dan dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
12. Semua rekan sejawat Residen Bedah FK UNDIP yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.
13. Ucapan terima kasih khusus kepada orang tua, Nadia MeutiadanDzaki Rafi anak sayatercinta,sertaadik-adiksaya yang telah memberikan dukungan moril dan material untuk keberhasilan studi saya.

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

Semarang, 22 April 2010

Penulis