

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI 5FU-
LEUCOVORIN DENGAN *PHALERIA MACROCARPA*
TERHADAP JUMLAH SEL T CD 4 DAN INDEKS
APOPTOSIS PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY*
DENGAN KANKER KOLON**

***THE EFFECT OF 5FU-LEUCOVORIN WITH PHALERIA
MACROCARPA COMBINATION TO TOTAL CD 4 AND
APOPTOSIS INDEX OF COLON CANCER OF
SPRAGUE DAWLEY RAT***



TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2

Magister Ilmu Biomedik

**Aditya Maulana Arrum
NIM. 22010110400001**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2015**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI 5FU-LEUCOVORIN DENGAN
PHALERIA MACROCARPA TERHADAP JUMLAH SEL T CD4 DAN
INDEKS APOPTOSIS PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* DENGAN
KANKER KOLON**

disusun oleh

Aditya Maulana Arrum

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
Pada tanggal 24 Agustus 2015
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr.dr. Selamat Budijitno, MSi.Med, Sp.B, Sp.B(K)Onk
NIP.19710807200812 1 001

dr. B.Parish Budiono, Msi.Med, Sp.B-KBD
NIP. 19730317201012 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

dr. A. Zulfa Juniarto, MSi.Med, Sp.And, PhD
NIP.19700608 199702 1 001

**LEMBAR MONITORING PERBAIKAN
PENELITIAN TESIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Penelitian Tesis** yang diajukan pada tanggal 24 Agustus 2015 atas:

Nama Mahasiswa : dr. Aditya Maulana Arrum
 NIM : 22010110400001
 Judul : “PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI 5FU -
 LEUCOVORIN DENGAN *PHALERIA MACROCARPA*
 TERHADAP JUMLAH SEL T CD 4 DAN INDEKS
 APOPTOSIS PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY*
 DENGAN KANKER COLON“

NO	NAMA	PENGUJI	TANDA TANGAN	TANGGAL
1.	Dr.dr. RA Kisdjamiatun RMD, M.Sc	Penguji Ketua		
2.	Dr.dr. Selamat Budijitno, MSi.Med, Sp.B, Sp.B(K)Onk	Penguji Anggota/ Pembimbing I		
3.	dr. B.Parish Budiono, Msi.Med, Sp.B-KBD	Penguji Anggota/ Pembimbing II		
4.	Dr.dr. Nyoman Suci Widyastiti, M.Kes,Sp.PK	Penguji Anggota		

Pengaruh Pemberian Kombinasi 5FU-Leucovorin dengan Ekstrak *Phaleria Macrocarpa* Terhadap Jumlah Sel T CD4 dan Indeks Apoptosis

Arrum AM*, Budijitno S**, Budiono BP**

*) Residen Bedah Umum Universitas Diponegoro /RSUP Dr. Kariadi, Semarang

***) Staf Subbagian Bedah Onkologi Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

****) Staf Subbagian Bedah Digestif Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Abstrak

Pendahuluan

Kanker kolorektal adalah kanker terbanyak ketiga pada laki-laki setelah kanker paru dan kanker prostat dan terbanyak ke dua pada wanita setelah kanker payudara. Angka kejadiannya masih tinggi di seluruh dunia dan terus meningkat di negara berkembang. Modalitas utama penanganan kasus ini adalah dengan pembedahan diikuti dengan kemoterapi, radiasi dan imunoterapi.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *Randomized post test control group only design* dengan menggunakan binatang percobaan tikus putih betina strain Sprague dawley. Objek penelitian diinduksi dengan 1,2-DMH subkutan selama 7 minggu sampai muncul kanker kolon kemudian dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok K, P1 (kelompok kemoterapi), P2 (kelompok *P. macrocarpa*), dan P3 (kelompok kombinasi)..

Hasil

Dari analisis multivariat jumlah sel T CD4 dan indeks apoptosis, terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$ dan $p = 0,001$ secara berurutan). Dari hasil uji Post Hoc jumlah sel T CD4, didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan P1 ($p < 0,001$), P2 ($p < 0,001$) dan P3 ($p < 0,001$), antara P1 dengan P2 dan P3 ($p < 0,001$) dan antara P2 dengan P3 ($p < 0,001$). Pada indeks apoptosis terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan P1 ($p = 0,008$) dan P3 ($p = 0,000$), antara kelompok P2 dengan P3 ($p = 0,005$). Perbedaan yang tidak bermakna didapatkan antara kelompok kontrol dengan P2 ($p = 0,139$), P1 dengan P3 ($p = 0,093$), dan P1 dengan P2 ($p = 0,176$). Dari uji korelasi *Spearman* disimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah sel T CD4 terhadap indeks apoptosis ($p < 0,001$ dan $r = 0,745$).

Kesimpulan

P. macrocarpa memiliki potensi sebagai imunostimulator yang bersifat suplementatif pada kanker kolon dan mampu menambah efektifitas kemoterapi dalam hal meningkatkan jumlah sel T CD4.

Kata kunci : *P. macrocarpa*, kanker kolon, jumlah sel T CD4, indeks apoptosis

The Effect of 5FU-Leucovorin with Phaleria Macrocarpa Combination to Total CD 4 and Apoptosis Index of Colon Cancer of Sprague Dawley Rat

Arrum AM*, Budijitno S**, Budiono BP**

*) *General Surgery Resident of Diponegoro University/Kariadi Hospital, Semarang*

***) *Staff Oncology Surgery of Diponegoro University/Kariadi Hospital, Semarang*

****) *Staff Digestive Surgery of Diponegoro University/Kariadi Hospital, Semarang*

Abstract

Background

Colorectal cancer is the third most cancer in men after lung cancer and prostate cancer and the second most in women after breast cancer. Still high number of events worldwide and continues to increase in developing countries. The main modalities of handling these cases is surgery followed by chemotherapy, radiation and immunotherapy.

Methodology

This study used a randomized experimental design with post test only control group design by animal experiments using Sprague Dawley Rat. The object of research was induced by 1,2-DMH subcutaneously for 7 weeks until grow adenocarcinoma colon then divided into 4 groups: Control group, P1 (chemotherapy group), P2 (P. macrocarpa group), and P3 (combination group)

Result

Multivariate analysis of the number of CD4 T cells and apoptotic index, there is a significant difference ($p < 0.001$ and $p = 0.001$ respectively). From the test results Post Hoc number of CD4 T cells, obtained significant difference between the control group with P1 ($p < 0.001$), P2 ($p < 0.001$) and P3 ($p < 0.001$), between P1 to P2 and P3 ($p < 0.001$) and between P2 to P3 ($p < 0.001$). In the apoptotic index significant difference between the control group with P1 ($p = 0.008$) and P3 ($p = 0.000$), between P2 to P3 group ($p = 0.005$). Found a significant difference between the control group P2 ($p = 0.139$), P1 to P3 ($p = 0.093$), and P1 to P2 ($p = 0.176$). Of the Spearman correlation test was concluded there is a significant relationship between the number of CD4 T cells against apoptotic index ($p < 0.001$ and $r = 0.745$).

Conclusion

P. macrocarpa has potential as an immunostimulatory that are suplementatif on colon cancer and is able to increase the effectiveness of chemotherapy in terms of increasing the number of CD4 T cells.

Keywords: P.macrocarpa, Colon cancer, Number of CD4 T cells, Apoptotic index

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 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, Agustus 2015

Aditya Maulana Arrum

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Aditya Maulana Arrum
NIM Magister Biomedik : 22010110400001
Tempat/Tgl Lahir : Balikpapan, 19 September 1977
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Yasporbi I : Lulus tahun 1991
2. SMP Yasporbi I : Lulus tahun 1993
3. SMA Sumbangsih : Lulus tahun 1995
4. FK Universitas Yarsi : Lulus tahun 2003
5. PPDS Ilmu Bedah FK UNDIP : (2011 - sekarang)
6. Magister Ilmu Biomedik PPS UNDIP : (2011 – Agustus 2015)

C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 2003-2005 : Dokter PTT Puskesmas Uteun Pulo, Kec. Seunagan Timur, Kab.Nagan Raya, NAD
2. Tahun 2005-2006 : Dokter RS Mekar Sari Bekasi
3. Tahun 2006-2007 : Dokter PTT Puskesmas Jeuram Kab. Nagan Raya, Nanggroe Aceh Darussalam
4. Tahun 2008 – 2009 : Dokter Puskesmas Kec. Jagakarsa, Jakarta
5. Tahun 2009 – 2010 : Dokter RSIA Hermina Bekasi

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua
Ayah : (Alm). DR. Amrul Mustafa Sulaiman Barus
Ibu : Rosmeity
2. Nama Istri : dr. Ririn Rahmayati
3. Nama Anak : Amira Fairuz Rahadatul Aisy Barus
Muhammad Rafie Safaraz Barus

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN iii
ABSTRAK	iv
PERNYATAAN	vi
RIWAYAT HIDUP	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN xv
KATA PENGANTAR	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	7
1.3. Tujuan Penelitian	8
1.4. Manfaat Penelitian	8
1.5. Orisinalitas Penelitian.....	9
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. Kanker Kolon.....	10
2.1.1. Epidemiologi.....	10

2.1.2. Anatomi dan Histologi	11
2.1.3. Etiologi dan Patogenesis	13
2.1.4. Klasifikasi	16
2.1.5. Penatalaksanaan	19
2.1.6. Prognosis	20
2.2. Immunosurveillance Kanker	22
2.3. Respon Immunologik terhadap Sel Kanker	22
2.3.1. Peranan Sistem Imun Seluler terhadap Sel Kanker	23
2.3.2. Limfosit T sebagai Efektor Anti Tumor	26
2.3.3. Peran Sel T CD 4 dalam Respon Imunitas Seluler	29
2.3.4. Peranan Sistem Imun Humoral terhadap Sel Kanker	32
2.3.5. Apoptosis	32
2.4. <i>Immunological Escape</i>	35
2.5. <i>Phaleria macrocarpa</i>	38
2.6. 5FU-Leucovorin	41
2.7. <i>1,2-dimethylhydrazine (DMH)</i>	44
BAB 3. KERANGKA TEORI, KONSEP, DAN HIPOTESIS	48
3.1. Kerangka Teori	48
3.2. Kerangka Konsep	49
3.3. Hipotesis Penelitian	49
BAB 4. METODE PENELITIAN	50
4.1. Desain Penelitian	50
4.2. Populasi dan Sampel Penelitian	51

4.2.1. Populasi	51
4.2.2. Sampel	51
4.3. Waktu dan Lokasi Penelitian	52
4.4. Variabel Penelitian.....	52
4.4.1. Variabel Bebas	52
4.4.2. Variabel Tergantung	53
4.4.3. Definisi Operasional	53
4.5. Bahan dan Alat Penelitian.....	54
4.5.1. Bahan untuk Perlakuan	54
4.5.2. Bahan untuk Pemeriksaan Histopatologi Rutin	55
4.5.3. Alat untuk Perawatan Tikus	56
4.5.4. Bahan untuk Pewarnaan Immunohistokimia	56
4.5.5. Alat untuk pembuatan slide dengan pewarnaan H&E.....	56
4.5.6. Alat untuk pengamatan dan dokumentasi sediaan	57
4.6. Prosedur Pengumpulan Data.....	57
4.7. Alur Kerja	58
4.8. Prosedur Penelitian	59
4.8.1. Prosedur pembuatan preparat histopatologi.	59
4.8.2. Prosedur pembuatan pengecatan CD4	60
4.8.3. Prosedur pembuatan pengecatan TUNEL	61
4.9. Analisis Data	61
4.10. Persyaratan Etik	62
BAB 5. HASIL PENELITIAN	63

5.1 Analisa Deskriptif	63
5.1.1. Deskripsi data jumlah sel T CD4	65
5.1.2. Deskripsi data indeks apoptosis	66
5.2 Distribusi Data	67
5.3 Uji Statistik	68
5.3.1. Jumlah sel T CD4.....	68
5.3.2. Indeks apoptosis.....	69
5.3.3. Korelasi jumlah sel T CD4 dengan indeks apoptosis	71
BAB 6. PEMBAHASAN	72
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN.....	75
7.1 Simpulan	75
7.2 Saran	76
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN.....	84

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Skematik karsinogenesis karsinoma kolon	16
Gambar 2. Reaksi Immune T-cell mediated	28
Gambar 3. Tahapan sitotoksik sel target oleh CTLs	29
Gambar 4. Induksi sel T respon terhadap tumor : hubungan sel T CD4 dan sel T CD8	31
Gambar 5. Jalur apoptosis sel target yang dipengaruhi oleh reseptor CD95/FAS	35
Gambar 6. Respon imun terhadap sel kanker.....	36
Gambar 7. <i>Consolidated report</i> penelitian.....	64
Gambar 8. Grafik box plot jumlah sel T CD4.....	65
Gambar 9. Grafik box plot indeks apoptosis.....	66
Gambar 10. Pemberian induksi <i>1,2 Dimethylhidrazine</i> secara subkutan... ..	87
Gambar 11. Gambaran makroskopis tumor kolon.....	87
Gambar 12. Gambar hasil pemeriksaan histopatologi adenokarsinoma kolon dengan pengecatan HE, pembesaran 400x.....	88
Gambar 13. Hasil pengecatan dengan IHC <i>mouse monoclonal antibody</i> CD4 pembesaran 400x.....	88
Gambar 14. Hasil pengecatan <i>apoptotic body</i> dengan metode <i>TUNEL Dead</i> <i>End Colotimetric (TDEC)</i> , pembesaran 400x.....	89

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Stadium kanker kolon dan perbandingan <i>5-year survival rates</i> antara klasifikasi <i>Dukes</i> dan sistem TNM	21
Tabel 2. Total kandungan phenol dan flavonoid dari berbagai bagian buah <i>Phaleria macrocarpa</i>	39
Tabel 3. Nilai IC50 dari ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> terhadap kanker kolon, kanker payudara, sel Hela, sel hepar	40
Tabel 4. Karakteristik data jumlah sel T CD4	65
Tabel 5. Karakteristik data indeks apoptosis.....	66
Tabel 6. Uji normalitas dan homogenitas data jumlah sel T CD4 dan indeks apoptosis.....	67
Tabel 7. Analisis perbedaan jumlah sel T CD4 antar kelompok perlakuan.....	68
Tabel 8. Analisis post hoc jumlah sel T CD4 antar kelompok perlakuan... ..	69
Tabel 9. Analisis perbedaan indeks apoptosis antar kelompok perlakuan.....	70
Tabel 10. Analisis post hoc indeks apoptosis antar kelompok perlakuan.....	70
Tabel 11. Deskriptif dan distribusi normalitas data jumlah sel T CD4 dan indeks apoptosis.....	71
Tabel 12. Hasil uji Korelasi Spearman jumlah sel T CD4 dan indeks apoptosis.....	72

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Perhitungan Dosis Konversi	63
Lampiran 2. Hasil Pengukuran Penelitian.....	85
Lampiran 3. Foto Penelitian.....	87
Lampiran 4. Gambaran Mikroskopis	88
Lampiran 5. Data Statistik	90
Lampiran 6. Ethical Clearance.....	95

DAFTAR SINGKATAN

5FU	= 5 Fluorouracyl
APC	= Antigen Presenting Cell
ADCC	= Antibody dependent cell mediated cytotoxicity
ATP	= Adenosine Tri-Phosphate
AOM	= Azoxymethane
CDK	= Cyclin Dependent Kinase
CIN	= Chromosomal Instability
CEA	= Carcinoembryonic antigen
CapeOx	= Capecitabine Oxaloplatin
CTL	= Cytotoxic T lymphocyte
CHEK-1	= Checkpoint kinase 1
DNA	= Deoxyribo Nucleic Acid
DCC	= Deleted in Colon Cancer
DPHO	= Daftar Pedoman Harga Obat
DMH	= 1,2-dimethylhydrazine
DFS	= Disease Free Survival
EGFR	= Epidermal Growth Factor Receptor
FADD	= Fas Associated Death Domain
FLICE	= FADD Like IL-1 Converting Enzyme
FGR	= Fibroblast Growth Factor Receptor
FOLFOX	= Folinic acid Leucovorin Fluorouracil Oxaliplatin
FdUTP	= 5-fluoro-deoxyuridine triphosphate
FdUMP	= 5-fluoro-deoxyuridine monophosphate
HNPCC	= Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer
IAP	= Inhibitor of Apoptosis Protein
IL12	= Interleukin 12
IFN	= Interferon
KIR	= Killer Inhibitor Receptor
LGL	= Large Granular Lymphocyte

LOH	= Loss of Heterozygosity
MAPK	= Mitogen-Activated Protein Kinase
MSI	= Microsatellite Instability
MMR	= mismatch repair
MAM	= Methylazoxymethanol
MNU	= Nitrosomethyl urea
MAF	= Macrophage Activating Factor
MHC	= Major Histocompatibility Complex
NCCN	= National Comprehensive Cancer Network
NK cel	= Natural Killer cell
PDGF	= Platelet-Derived Growth Factor Receptor
RTK	= Receptor Tyrosin Kinase
TCR	= T-cell Receptor
TIL	= Tumor Infiltrating Lymphocyte
TdT	= Terminal deoxynucleotidyl Transferase
TUNEL	= TdT- mediated dUTP Nick End Labeling
TNF	= Tumor Necrotizing Factor
TME	= Total Mesorectal Excision
UTP	= Uridine Tri-Phosphate
UMP	= Uridine Mono-Phosphate

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis yang berjudul :
PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI 5FU-LEUCOVORIN DENGAN
PHALERIA MACROCARPA TERHADAP JUMLAH SEL T CD 4 DAN INDEKS
APOPTOSIS PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* DENGAN KANKER
KOLON (Studi Eksperimental In Vivo Pada Adenocarcinoma Kolon Tikus
Sprague-Dawley Yang Diberi Neoadjuvant 5-FU dan Leucovorin)

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang bedah terutama bedah onkologi.

Pada kesempatan yang baik ini, ingin kami menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H., M.H selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
3. dr. Sahal Fatah, Sp.B.Sp.BTKV selaku Kepala Bagian / SMF Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Dr. Kariadi

Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu Biomedik serta perhatian, dorongan, dan bimbingan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

4. dr. Benny Issakh, Sp.B.Sp.B.(K)Onk selaku Ketua Program Studi Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu Biomedik.
5. Dr. dr. Selamat Budijitno, MSi.Med, Sp.B, Sp.B(K)Onk selaku guru sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat selesai.
6. dr. Parish Budiono, M.Si Med, Sp.B-KBD selaku guru sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini, yang selalu meluangkan waktu, dan tenaga dalam membimbing tesis ini hingga selesai.
7. dr. A. Zulfa Juniarto, Msi. Med, Sp. And, PhD, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
8. Dr. dr. Haryadi,SpPA(K) dan dr. Adjeg Tarius, Sp.PA yang senantiasa membimbing peneliti dalam mengenal pembacaan preparat.
9. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
10. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, teman-teman laboratorium Patologi Anatomi RS.

Dr. Sarjito/ FK. UGM Yogyakarta dan segenap teknisi laboratorium unit pengembangan hewan percobaan UGM yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.

11. Semua rekan sejawat Residen Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, karyawan Bagian Bedah, karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro serta staf yang telah membantu kami selama dalam penelitian hingga penyusunan tesis.

12. Yang tercinta istri ; dr. Ririn Rahmayati dan anak kami tersayang ; Amira dan Rafie atas kesabaran, dukungan moral dan semangat bagi kami untuk menyusun dan menyelesaikan tesis ini.

13. Orang tua kami ayahanda (Alm) DR.Amrul Mustafa Sulaiman Barus dan ibunda Rosmeity atas dukungannya dalam menyelesaikan tesis ini.

14. Mertua ayahanda (Alm) Sri Wulan Adi Wibowo dan ibunda Mukti Hidayati atas dukungannya yang telah diberikan.

Kami menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kami mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama kami menyelesaikan tesis ini.

Semarang, Agustus 2015

Aditya Maulana Arrum