

**PENGARUH KOMBINASI 5FU-LEUCOVORIN DENGAN  
*PHALERIA MACROCARPA* TERHADAP  
EKSPRESI MAKROFAG PERITUMORAL &  
TNF ALFA TUMOR KOLON TIKUS *SPRAGUE DAWLEY***

***THE EFFECT OF 5FU-LEUCOVORIN WITH PHALERIA  
MACROCARPA COMBINATION TO PERITUMORAL  
MACROFAG EXPRESSION & TNF ALFA OF COLON TUMOR  
MASS OF SPRAGUE DAWLEY RAT***



**Tesis  
untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai derajat Sarjana S-2**

**Magister Ilmu Biomedik**

**Mosher Munda  
22010112410023**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2016**

# TESIS

PENGARUH KOMBINASI 5FU-LEUCOVORIN DENGAN  
*PHALERIA MACROCARPA* TERHADAP EKSPRESI MAKROFAG  
PERITUMORAL & TNF ALFA TUMOR KOLON TIKUS *SPRAGUE DAWLEY*

disusun oleh

Mosher Munda

Menyetujui,  
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr.dr. Selamat Budijitno, MSi.Med, Sp.B, Sp.B(K)Onk  
NIP : 197108072008121001

dr. Parish Budiono, Msi Med. SpB KBD  
NIP: 197303172010121001

Mengetahui,

Ketua Program Studi

Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. dr. RA. Kisdjamiatun RMD. M.Sc  
NIP: 196401301990032001

# **PENGARUH KOMBINASI 5FU-LEUCOVORIN DENGAN *PHALERIA MACROCARPA* TERHADAP EKSPRESI MAKROFAG PERITUMORAL & TNF ALFA TUMOR KOLON TIKUS *SPRAGUE DAWLEY***

Studi Eksperimental Adenokarsinoma Kolon Tikus *Sprague Dawley*  
Munda M\*, Budijitno S\*\*, Budiono P \*\*\*

\*) 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 merupakan kanker ketiga terbanyak di Indonesia. Kemoterapi lini pertama dengan 5FU-Leucoverin. *Phaleria macrocarpa* (PM) memiliki efek imunostimulator dan anti karsinogenik. Pemberiannya bersama (5FU + PM) diharapkan bersinergi dalam membunuh sel tumor dengan meningkatkan TNF alfa dan ekspresi makrofag peritumoral.

### **Metode**

Penelitian menggunakan Metoda eksperimental *Randomized post test only control group design*. Dua belas ekor tikus betina *Sprague dawley* dengan adenokarsinoma kolon dibagi menjadi kelompok 2 kelompok : Kontrol (5FU+aquades 0,49/hari) dan kelompok perlakuan (5FU + PM 0.495/hari). Kemoterapi diberikan sebanyak 6 siklus sesuai *Rosswell Park Regiment*. Setelah perlakuan selama 7 minggu tumor dilakukan pemeriksaan patologi menggunakan pengecatan imunohistokimia TNF alfa dan makrofag peritumoral. Hasil penelitian dianalisa secara statistik menggunakan *independent t test* dan uji korelasi *Spearman*.

### **Hasil**

Pemberian 5F-Leucovorin + PM meningkatkan ekspresi TNF alfa dan makrofag peritumoral secara bermakna ( $p < 0,05$ ) dibanding 5FU-Leucovorin dengan plasebo. Pada uji korelasi terdapat hubungan yang positif kuat antara keduanya ( $p = 0,011$  dan  $r = 0,704$ ).

### **Kesimpulan**

*Phaleria Macrocarpa* memiliki efek sinergis bila diberikan bersama 5FU-Leucovorin dalam meningkatkan TNF alfa dan makrofag peritumoral

Kata kunci : *Phaleria macrocarpa*, 5FU-Leucovorin, adenokarsinoma kolon, TNF Alfa, ekspresi makrofag peritumoral

# **THE COMBINATION EFFECT OF 5FU-LEUCOVORIN WITH *PHALERIA MACROCARPA* TO PERITUMORAL MACROFAG EXPRESSION & TNF ALFA OF COLON TUMOR MASS OF *SPRAGUE DAWLEY RAT***

*Experiment Study On Colon Adenocarcinoma Of Sprague Dawley Rat*

Munda M\*, Budijitno S\*\*, Budiono P \*\*\*

\*) General Surgery Resident of Diponegoro University / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

\*\*) Staff on Oncology Surgery of Diponegoro University / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

\*\*\*) Staf on Digestive Surgery of Diponegoro University/ RSUP Dr. Kariadi, Semarang

## **Abstract**

### **Introduction**

Colorectal cancer is the third ranks cancer in Indonesia. The First line chemotherapy with 5FU-Leucoverin. *Phaleria macrocarpa* (PM) known for its immunostimulator and anti carcinogenic effect. The Combination treatment 5FU + PM is expected to decrease tumour by increasing the expression of TNF alfa and macrofag peritumoral

### **Method**

Research methode with experimental *Randomized post test only control group design*. Twelve *Sprague dawley rat* with *adenocarsinoma* colorectal cancer cells, and randomly allocated into 2 groups: control group/ K (treated with 5FU+plasebo) and treated group / P1(treated with 5FU + PM 0.495/hari). Chemotherapy was given 6 cycle as *Rosswell Park Regiment*. After 7 weeks treatment, the tumour is prepared for examination using immunohistochemical staining. Both groups were statistically analyzed using independent t test and *Spearman* correlation test.

### **Result**

The Combination of 5 FU + PM increase the expression of TNF alfa and Macrofag peritumoral significantly ( $p < 0.05$ ) compared with 5FU alone. There is a strong positive correlation between the two drugs ( $p = 0.011$  and  $r = 0.704$ ).

### **Conclusion**

*Phaleria Macrocarpa* have a synergistic effect when administered together with 5FU in increasing the expression of TNF alfa & Macrofag peritumoral

**Keywords:** *Phaleria macrocarpa*, 5FU-leuovorin,, expression of TNF alfa & Macrofag peritumoral

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana tercantum dalam Permendiknas No. 17 tahun 2010, pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Maret 2016

Mosher Munda

## **RIWAYAT HIDUP**

### **A. Identitas**

Nama : Mosher Munda  
NIM Magister Biomedik : 22010112410023  
NIM PPDS I Bedah : 22040111300021  
Tempat/Tgl Lahir : Pangkajene Sidrap, 24 Juni 1980  
Agama : Protestan  
Jenis Kelamin : Laki-laki

### **B. Riwayat Pendidikan**

1. SD N 4 Arawa, Sidrap : Lulus tahun 1992
2. SMP N Uluale, Sidrap : Lulus tahun 1995
3. SMU N 1, Makassar : Lulus tahun 1998
4. FK Univ Hasanuddin, Makassar : Lulus tahun 2006
5. PPDS Ilmu Bedah FK UNDIP : (2012 - sekarang)
6. Magister Ilmu Biomedik PPS UNDIP : (2012 - sekarang)

### **C. Riwayat Pekerjaan**

1. Dokter PTT Puskesmas Bomakia Kab. Boven Digoel Papua : Tahun 2006 – 2009
2. Dokter PNS RS. Bergerak Kab Boven Digoel Papua : 2009- Skrg

### **D. Riwayat Keluarga**

1. Nama Orang Tua  
Ayah : Pither Munda  
Ibu : Damaris Manggalla (alm)
2. Nama Istri : Jessica Grace Hiborang
3. Nama Anak : Cattleya Lenora Wishje Munda

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
ABSTRAK .....	iii
ABSTRACT.....	iv
PERNYATAAN.....	v
RIWAYAT HIDUP.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
KATA PENGANTAR .....	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	6
1.4. Manfaat Penelitian .....	6
1.5. Keaslian Penelitian .....	7
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	9
2.1. Kanker Kolon.....	9
2.1.1. Epidemiologi.....	9

2.1.2. Anatomi dan Histologi .....	9
2.1.3. Etiologi dan Patogenesis .....	11
2.1.4. Klasifikasi .....	14
2.1.5. Penatalaksanaan .....	16
2.1.6. Prognosis .....	17
2.1.7 Peran sistim imun pada tumor .....	19
2.2. Ekspresi makrofag dan TNF $\alpha$ .....	21
2.2.1. TNF $\alpha$ .....	21
2.2.2. Ekspresi Makrofag .....	23
2.3. <i>Phaleria macrocarpa</i> .....	31
2.4. 5FU-Leucovorin .....	34
2.5 <i>1,2 Dimethylhidrazine</i> .....	37
<b>BAB 3. KERANGKA TEORI, KONSEP, DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>40</b>
3.1. Kerangka Teori .....	40
3.2. Kerangka Konsep .....	41
3.3. Hipotesis .....	41
<b>BAB 4. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>42</b>
4.1. Desain Penelitian .....	42
4.2. Populasi dan Sampel Penelitian .....	43
4.2.1. Populasi .....	43
4.2.2. Sampel .....	43
4.3. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	44
4.4. Variabel Penelitian .....	44



4.4.1. Variabel Bebas .....	44
4.4.2. Variabel Tergantung .....	44
4.4.3. Definisi Operasional .....	45
4.5. Bahan dan Alat Penelitian.....	46
4.5.1. Bahan untuk Perlakuan .....	46
4.5.2. Alat untuk pengamatan dan dokumentasi sediaan .....	48
4.6. Prosedur Pengumpulan Data.....	49
4.7. Alur Kerja .....	50
4.8. Prosedur Penelitian .....	50
4.8.1. Prosedur Pembuatan preparat Histopatologi.....	50
4.8.2. Prosedur pembacaan preparat PA .....	51
4.8.3. Prosedur Pemeriksaan dengan IHC.....	51
4.9. Analisis Data .....	52
4.10 Etika penelitian.....	52
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>53</b>
5.1. Gambaran Proses Penelitian .....	53
5.2. Analisa deskriptif .....	53
5.2.1. Deskripsi prosentase ekspresi TNF alfa .....	53
5.2.2. Deskripsi ekspresi Makrofag peritumoral .....	55
5.3. Uji Komparasi ekspresi TNF alfa & makrofag peritumoral .....	57
5.4. Uji Korelasi ekspresi TNF alfa & makrofag peritumoral .....	58
<b>BAB VI. PEMBAHASAN .....</b>	<b>60</b>
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>66</b>

7.1. Kesimpulan .....	66
7.2. Saran .....	66
DAFTAR PUSTAKA .....	67
LAMPIRAN.....	74
FOTO PENELITIAN .....	78

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Skematik kejadian morfologik & molekuler tumorigenesis kolorektal .....	16
Gambar 2. Respon imun terhadap sel kanker. ....	22
Gambar 3. Bagan induksi Apoptosis, inflamasi dan <i>cell survival</i> oleh TNF alfa.....	23
Gambar 4. Bagan aktivasi makrofag.....	25
Gambar 5. Peran makrofag, sel NK, CTL terhadap sel target .....	26

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Perbandingan <i>5-year survival rates</i> antara klasifikasi <i>Dukes</i> , <i>staging</i> dan sistem TNM .....	20
Tabel 2. Total kandungan phenol dan flavonoid dari berbagai bagian buah <i>Phaleria macrocarpa</i> .....	30
Tabel 3. Nilai IC50 dari ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> terhadap kanker kolon, kanker payudara, sel Hela, sel hepar .....	30

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Perhitungan Dosis Konversi .....	62

## DAFTAR SINGKATAN

5FU	=	<i>5 Fluorouracyl</i>
ATP	=	<i>Adenosine Tri-Phosphate</i>
AOM	=	<i>Azoxymethane</i>
CDK	=	<i>Cyclin Dependent Kinase</i>
CIN	=	<i>Chromosomal Instability</i>
DNA	=	<i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DCC	=	<i>Deleted in Colon Cancer</i>
EGFR	=	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FGR	=	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
HNPCC	=	<i>Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer</i>
LCS	=	<i>Liquor Cerebro Spinalis</i>
MAPK	=	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MAM	=	<i>Methylazoxymethanol</i>
MSI	=	<i>Microsatellite Instability</i>
MMR	=	<i>mismatch repair</i>
NCCN	=	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PDGF	=	<i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i>
RTK	=	<i>Receptor Tyrosin Kinase</i>
TME	=	<i>Total Mesorectal Excision</i>
UTP	=	<i>Uridine Tri-Phosphate</i>
UMP	=	<i>Uridine Mono-Phosphate</i>

## KATA PENGANTAR

Syukur kepada Tuhan yang telah memberikan berkatnya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis yang berjudul:

“PENGARUH KOMBINASI 5FU-LEUCOVORIN DENGAN *PHALERIA MACROCARPA* TERHADAP EKSPRESI MAKROFAG PERITUMORAL DAN TNF ALFA PADA ADENOKARSINOMA KOLON TIKUS *SPRAGUE DAWLEY*”

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 bidang bedah onkologi dan digestif.

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

1. Prof. Dr Yos Johan Utama SH, M. Hum, selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
3. Dr. dr RA. Kisdjamiatun RMD, MSc.selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
4. 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.

5. 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
6. dr. Wahyu Wiryawan SpB BTKV selaku sekretaris program studi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu Biomedik
7. Dr. dr. Selamat Budijitno, M.Si Med, Sp.B.(K)Onk, guru sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat selesai.
8. dr. Parish Budiono MSi Med SpB KBD, guru sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat selesai
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 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 dan karyawan Bagian Bedah, karyawan dan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro serta staf yang telah membantu kami selama dalam penelitian hingga penyusunan tesis.
12. Orang tua – orang tua kami atas dukungannya baik secara moral maupun finansial dalam menyelesaikan tesis ini.

Saya 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, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama kami menyelesaikan tesis ini.

Semarang, Maret 2016

Mosher Munda