

**EFEKTIFITAS MADU MULTIFLORA DALAM MENCEGAH  
HEPATOTOKSIK PADA PASIEN KANKER PAYUDARA  
DENGAN KEMOTERAPI FAC 5- FLUROURORACYL,  
ADRIAMYCIN, DAN CYCLOPHOSPAMIDE**



**Tesis**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan**

**mencapai derajat sarjana S-2**

**Magister Ilmu Biomedik**

**Dwi Feris Martua Sidabutar**

**22010119410009**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2021**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**TESIS**

**EFEKTIFITAS MADU MULTIFLORA DALAM MENCEGAH  
HEPATOTOKSIK. PADA PASIEN KANKER PAYUDARA JENIS  
DUCTAL INVASIF DENGAN KEMOTERAPI FAC 5-  
FLUOROURACYL, ADRIAMYCIN, DAN CYCLOPHOSAMIDE**

Disusun Oleh :

Dwi Feris Martua Sidabutar

22010119410009

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

Pada tanggal 27 Januari 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima.

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Selamat Budijitno, M.Si. Med. Sp.B. Sp.B(K)Onk

NIP. 197108072008121001

Ketua Penguji

Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL

NIP. 19671002199702001

Penguji Anggota

dr. Muflihatul Muniroh, Msi.Med, PhD

NIP. 198302182009122004

Prof. DR. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes

NIP. 195905271986032001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M. Kes, Sp. B(K)Onk

NIP. 197501242008011006

## 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/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Januari 2021

Dwi Feris Martua Sidabutar

22010119410009

## **RIWAYAT HIDUP**

### **DATA PRIBADI**

1. Nama : dr. Dwi Feris Martua Sidabutar
2. Tempat, tanggal lahir : Sukabumi, 03 Oktober 1989
3. Alamat : Jl. Dewi Sartika Barat III no 35,  
Kelurahan Sukorejo, Kecamatan Gunung. Pati,  
Semarang
4. Jenis Kelamin : Laki - Laki
5. Status : Menikah
6. Agama` : Kristen protestan
7. Kebangsaan : Indonesia
8. Mobile phone : 088210118315
9. Email : dwi\_sidabutar@yahoo.com

### **PENDIDIKAN FORMAL**

- 1995 – 2001 : Lulus SD Negeri 1 Cigombong – Kabupaten Bogor
- 2001 – 2004 : Lulus SLTPN 1 Cigombong – Kabupaten Bogor
- 2004 – 2007 : Lulus SMAN 4 Bogor, Kota Bogor
- 2007 – 2011 : Lulus Universitas Kristen Indonesia, Jakarta – Fakultas  
Kedokteran , Sarjana Kedokteran (*Sked*)
- 2011 – 2012 : Lulus Universitas Kristen Indonesia, Jakarta - Dokter  
Umum
- 2019 – sekarang : Magister Ilmu Biomedik FK Undip

## **A. Riwayat Pekerjaan**

- 2013
  - Dokter umum ( Intership ) di RSUD Kota Tanjung Pinang, Kepulauan Riau, Indonesia Mei- September 2013.
  - Dokter Umum ( Intership ) di RSUP Kepulauan Riau . Kepulauan Riau, Indonesia September - Januari 2014.
  - Dokter Umum ( Intership ) di Puskesmas Pancur.Tanjung pinang, Kepulauan Riau, Indonesia Januari - Mei 2014
- 2014
  - Dokter Jaga IGD RSUP Kepulauan Riau, Kepulauan Riau, Indonesia Juni 2014 – Februari 2015
  - Dokter Jaga IGD RSUD Kota Tanjungpinang, Kepulauan Riau, Indonesia Juni 2014 – Februari 2015
- 2015
  - Dokter Umum di Pulau Penyengat, Kepulauan Riau, Indonesia Februari 2015 – Desember 2015 ( PTT dokter keluarga provinsi Kepulauan Riau)
  - Dokter Jaga IGD RSUD Kota Tanjungpinang .
- 2016- 2017
  - Dokter Umum Puskesmas Rawat Inap & IGD 24 Jam Kampung Bugis, Kepulauan Riau, Januari 2016 – 2018
  - Dokter Jaga IGD RSUD Kota Tanjungpinang

## **B. Riwayat Keluarga**

### Nama Orang Tua

Ayah : Drs. Arifin Sidabutar

Ibu : Ni Luh Arininingsih

Kakak kandung : Ari Hasiholan Sidabutar S.TP

Adik kandung : Tri Maruli Sidabutar, S.E

Prapanca Pandapotan Sidabutar S.S.T.Pel

Istri : dr. Kartika Maria Okky Simanjuntak

Anak : Exaudi Sean Parulian Sidabutar

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “*Efektifitas Madu Multiflora Dalam Mencegah Hepatotoksik pada Pasien Kanker Payudara dengan Kemoterapi Fac 5- Flurouroracyl, Adriamycin, dan Cyclophospamide*”.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat tugas akhir untuk memperoleh gelar Sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang biomedik, bedah digestif, farmakologi, dan patologi klinik.

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

1. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp. S (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (2017 – sekarang).
3. Dr. dr. Selamat Budijitno, M.Si. Med. Sp.B. Sp.B(K)Onk. pengajar sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini.
4. Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL, pengajar sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini.

5. Segenap staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
6. Segenap staf administrasi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.
7. Orang tua, Mertua, istri saya dr. Kartika Maria Okky Simanjuntak, anak saya Exaudi Sean Parulian Sidabutar dan keluarga besar penulis atas dukungannya dalam menyelesaikan tesis ini.
8. Segenap orang yang membantu dalam penelitian dan penulisan tesis ini yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, penulis memohon maaf sebesar-besarnya atas kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang penulis lakukan selama dalam penyelesaian tesis ini.



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
ABSTRAK .....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	8
1.2.1. Permasalahan Umum.....	8
1.2.2. Permasalahan Khusus.....	8
1.3. Tujuan Penelitian.....	9
1.3.1. Tujuan Umum.....	9
1.3.2. Tujuan Khusus.....	9
1.4. Manfaat Penelitian.....	9
1.4.1. Manfaat Klinis .....	9
1.4.2. Manfaat Teoritis .....	10

1.5. Orisinalitas Penelitian .....	10
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>13</b>
2.1. Kanker Payudara .....	13
2.1.1. Epidemiologi .....	13
2.1.2. Etiologi .....	14
2.1.3. Klasifikasi Kanker Payudara .....	15
2.1.4. Karsinoma Duktal Invasif .....	18
2.1.5. Tatalaksana Kanker Payudara .....	19
2.2. Kemoterapi Kanker Payudara .....	23
2.2.1. Farmakodinamik Kanker Payudara .....	25
2.2.2. Respon Kemoterapi .....	27
2.3. Siklus Sel .....	28
2.4. Efek Samping Kemoterapi .....	28
2.4.1. Efek Hepatotoksisitas .....	29
2.5. Madu .....	33
2.5.1. Klasifikasi dan Morfologi Lebah Madu .....	33
2.5.2. Jenis – jenis Madu .....	33
2.5.3. Komposisi Madu .....	34
2.5.4. Flavonoid dan Asam Fenolat MADu .....	36
2.5.5. Kinerja Terapeutik Madu .....	38
2.6. Madu Pramuka Jenis Multifora .....	45
2.7. Hubungan Hepatotoksik Akibat Kemoterapi dan Madu .....	48
2.7.1. Pengaruh Kemoterapi pada Hepatotoksisitas .....	48
2.7.2. Pengaruh Madu pada Hepatotoksisitas .....	49

2.8. Kerangka Teori.....	53
2.9. Kerangka Konsep .....	54
2.10. Hipotesis Penelitian.....	54
2.10.1. Hipotesis Mayor .....	54
2.10.2. Hipotesis Minor.....	54
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>55</b>
3.1. Rancangan Penelitian .....	55
3.2. Tempat dan Waktu .....	56
3.3. Populasi dan Sampel .....	56
3.3.1. Populasi Sasaran.....	56
3.3.2. Populasi Terjangkau.....	56
3.3.3. Sampel Penelitian.....	56
3.3.4. Cara Sampling.....	57
3.4. Besar Sampel.....	58
3.5. Identifikasi Variabel.....	59
3.5.1. Variabel Bebas .....	59
3.5.2. Variabel Tergantung.....	59
3.5.3. Variabel Perancu Terkendali.....	59
3.6. Cara Pengumpulan Data.....	59
3.6.1. Bahan Penelitian.....	59
3.6.2. Alat – alat Penelitian .....	60
3.7. Cara Kerja .....	60
3.7.1 Cara Kerja .....	60
3.7.2. Prosedur Pengambilan Sampel Darah.....	61

3.7.3. Cara Pengukuran Kadar AST, ALT, ALP, dan GGT .....	61
3.8. Alur Penelitian.....	62
3.9. Definisi Operasional.....	63
3.10. Analisis Data .....	63
3.11. Etika Penelitian .....	64
BAB IV HASIL PENELITIAN .....	66
4.1. Karakteristik Deskriptif.....	66
4.2. Analisis Kadar Enzim Hepar .....	67
4.2.1. Analisis Kadar Enzim SGOT .....	67
4.2.2. Analisis Kadar Enzim SGPT .....	69
4.2.3. Analisis Kadar Enzim ALP .....	71
4.2.2. Analisis Kadar Enzim GGT .....	73
BAB V PEMBAHASAN .....	76
5.1. Pengaruh Madu pada Kadar Enzim Hepar .....	76
5.2. Keterbatasan Penelitian .....	81
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	82
6.1. Kesimpulan.....	82
6.2. Saran.....	83
DAFTAR PUSTAKA .....	84
LAMPIRAN 1. <i>Time Table</i> Penelitian.....	91
LAMPIRAN 2. Lembar Ethical Clearance .....	92
LAMPIRAN 3. Dokumentasi Penelitian .....	93
LAMPIRAN 4. Output SPSS.....	94

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar penelitian terdahulu.....	10
Tabel 2. Klasifikasi kanker payudara menurut AJCC.....	16
Tabel 3. Stadium kanker payudara.....	17
Tabel 4. Klasifikasi berdasarkan Histologi .....	18
Tabel 5. Penggolongan respon kemoterapi .....	27
Tabel 6. Klasifikasi lebah social .....	33
Tabel 7. Hasil uji komposisi madu pramuka jenis multiflora .....	46
Tabel 8. Definisi operasional .....	63
Tabel 9. Karakteristik demografi pasien penelitian .....	67
Tabel 10. Perbedaan rerata kadar enzim SGOT.....	67
Tabel 11. Perbedaan rerata kadar enzim SGPT .....	69
Tabel 12. Perbedaan rerata kadar enzim ALP .....	71
Tabel 13. Perbedaan rerata kadar enzim GGT .....	73

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Alur tatalaksana kanker payudara (a).....	21
Gambar 2. Alur tatalaksana kanker payudara (b).....	22
Gambar 3. Struktur kimia <i>5-fluorouracyl</i> .....	25
Gambar 4. Struktur kimia adriamicin.....	26
Gambar 5. Struktur kimia <i>cyclophosphamide</i> .....	27
Gambar 6. Kriteria hepatotoksisitas menurut CTC.....	32
Gambar 7. Komposisi madu.....	35
Gambar 8. Struktur molekular dari masing-masing jenis flavonoid .....	37
Gambar 9. Jalur apoptotik sel melalui <i>caspase 8 &amp; caspase 9</i> .....	39
Gambar 10. Pengaruh madu pada kematian sel .....	42
Gambar 11. Gambaran skematis aktivitas antikanker pada madu .....	45
Gambar 12. Kerangka teori .....	53
Gambar 13. Kerangka konsep .....	54
Gambar 14. Rancangan penelitian .....	55
Gambar 15. Alur penelitian.....	62
Gambar 15. Diagram consort subjek penelitian.....	66
Gambar 16. Grafik rerata kadar enzim SGOT .....	68
Gambar 17. Diagram perbedaan kadar enzim SGOT .....	69
Gambar 18. Grafik rerata kadar enzim SGPT .....	70
Gambar 19. Diagram perbedaan kadar enzim SGPT .....	71
Gambar 20. Grafik rerata kadar enzim ALP .....	72
Gambar 21. Diagram perbedaan kadar ALP .....	73

Gambar 22. Grafik rerata kadar enzim GGT .....	74
Gambar 23. Diagram perbedaan kadar enzim GGT.....	75

## DAFTAR SINGKATAN

AST	<i>Aspartate aminotransferase</i>
ALT	<i>Alanine aminotransferase</i>
ALP	<i>Alkaline phosphatase</i>
GGT	<i>Gamma-glutamyltransferase</i>
SGPT	<i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SGOT	<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
FAC	Doxorubicin, 5-fluorouracil, dan siklofosfamid
BRCA	<i>Breast cancer gene</i>
ULN	<i>Upper limit normal</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>



# **Efektifitas Madu Multiflora dalam Mencegah Hepatotoksik pada Pasien Kanker Payudara dengan Kemoterapi FAC 5-Flurouroracyl, Adriamycin, dan Cyclophosphamide**

Dwi Feris Martua\*, Selamat Budijitno\*\*, Awal Prasetyo\*\*\*, Muflihatul Muniroh\*\*\*\*

\* Magister Ilmu Biomedik

\*\* Bagian Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

\*\*\*Bagian THT-KL, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

\*\*\*Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

## **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Kombinasi FAC (5- flurouroracyl, adriamycin, dan cyclophosphamide) adalah modalitas kemoterapi kanker payudara terbanyak dipakai, yang berpotensi hepatotoksik. Madu multiflora memberikan efek hepatoprotektif melalui senyawa asam fenolik dan flavonoid, sehingga bisa dipergunakan sebagai terapi komplementer.

**Tujuan:** Menganalisis efektifitas madu dalam mencegah hepatotoksik pada pasien kanker payudara jenis duktal invasif yang mendapat kemoterapi FAC

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan *double blind randomized pre and post test with control group design*. Pasien kanker payudara jenis *ductal invasive* sebanyak 36 dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, kelompok kontrol yang menerima kemoterapi FAC (n=18) dan kelompok perlakuan yang menerima kemoterapi dan konsumsi madu 90 ml/hari selama 14 hari (n=18). Kadar enzim AST, ALT, ALP, dan GGT pasien diperiksa sebelum dan setelah 14 hari penelitian. Data karakteristik dilakukan dengan uji *Pearson Chi-Square*, Data kadar AST, ALT, ALP, dan GGT. Uji normalitas dengan Shapiro-Wilk, Uji beda pre dan post kedua kelompok: Pair t-test

**Hasil:** Pasca perlakuan terdapat penurunan dari kadar AST dan ALT kelompok perlakuan, dan perbedaan yang signifikan dari kadar AST dan ALT kelompok perlakuan vs kontrol: AST  $33,72 \pm 44,35$  vs  $23,22 \pm 4,48$  ( $p < 0,001$ ); ALT  $29,72 \pm 16,96$  vs  $26,06 \pm 9,19$  ( $p = 0,020$ ). Terdapat kenaikan dan perbedaan yang signifikan dari kadar ALP dan GGT kelompok perlakuan vs kontrol: ALP  $107,00 \pm 65,89$  vs  $103,17 \pm 35,30$  ( $p = 0,009$ ); GGT  $56,61 \pm 58,16$  vs  $51,33 \pm 27,50$  ( $p = 0,035$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian madu multiflora memberikan efek hepatoprotektif pada pasien kanker payudara duktal invasif yang mendapat kemoterapi FAC.

**Kata kunci :** Madu multiflora, hepatotoksik, kanker payudara, kemoterapi FAC

***The Effectiveness of Multiflora Honey in Preventing Hepatotoxicity  
in Breast Cancer Patients with Chemotherapy FAC 5-  
Fluorouracil, Adriamycin, and Cyclophosphamide***

Dwi Feris Martua\*, Selamat Budjitno\*\*, Awal Prasetyo\*\*\*, Muflihatul Muniroh\*\*\*\*

\* Master of Biomedical Sciences

\*\* Department of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang

\*\*\* ENT Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang

\*\*\*\* Biomedic science Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang

**ABSTRACT**

**Background:** The combination of FAC (5- fluorouracil, adriamycin, and cyclophosphamide) is the mostly used breast cancer chemotherapy regiment, which is potentially hepatotoxic. Multiflora honey provides a hepatoprotective effect through phenolic acid and flavonoid compounds, so it can be used as a complementary therapy.

**Objective:** Analyzing the effectiveness of honey in preventing hepatotoxicity in invasive ductal breast cancer patients receiving FAC chemotherapy

**Methods:** An experimental study with double blind randomized pre and post test with control group design. 36 patients with ductal invasive breast cancer were randomly divided into 2 groups, the control group receiving FAC chemotherapy ( $n = 18$ ) and the treatment group receiving chemotherapy and consuming honey 90 ml / day for 14 days ( $n = 18$ ). The patient's AST, ALT, ALP, and GGT levels were checked before and after 14 days of the study. Characteristic data were performed using Pearson Chi-Square test, data on AST, ALT, ALP, and GGT levels. Normality test with Shapiro-Wilk, pre and post difference test for both groups: Pair t-test

**Results:** Post-treatment there was reduction and significant differences in AST and ALT levels in the treatment vs control group: AST  $33.72 \pm 44.35$  vs  $23.22 \pm 4.48$  ( $p < 0.001$ ); ALT were  $29.72 \pm 16.96$  vs  $26.06 \pm 9.19$  ( $p = 0.020$ ). There was increase and significant differences of ALP and GGT levels in the treatment vs control group: ALP  $107.00 \pm 65.89$  vs  $103.17 \pm 35.30$  ( $p = 0.009$ ); GGT were  $56.61 \pm 58.16$  vs  $51.33 \pm 27.50$  ( $p = 0.035$ ).

**Conclusion:** Giving multiflora honey provides a hepatoprotective effect in patients with invasive ductal breast cancer who are receiving FAC chemotherapy.

**Keywords:** Multiflora honey, hepatotoxicity,, breast cancer, chemotherapy FAC