

**EFEK SUPLEMENTASI MADU MULTIFLORA DALAM
MENEKAN KADAR TROPONIN I DAN NT-PROBNP PADA
PASIEN KANKER PAYUDARA YANG MENDAPAT
KEMOTERAPI 5- FLUROURORACYL, ADRIAMYCIN, DAN
CYCLOPHOSPAMIDE**



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

Stefanus Satria Adi Dharma

22010118420023

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

SEMARANG

2020

TESIS
EFEK SUPLEMENTASI MADU MULTIFLORA DALAM MENEKAN
KADAR TROPONIN I DAN NT-PROBNP PADA PASIEN KANKER
PAYUDARA YANG MENDAPAT KEMOTERAPI 5- FLUROURORACYL,
ADRIAMYCIN, DAN CYCLOPHOSPAMIDE

Disusun Oleh :

Stefanus Satria Adi Dharma

22010118420023

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

Pada tanggal Maret 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Selamat B, MSi.Med, Sp.B, Sp.B(K)Onk dr. Sefri Noventi Sofia, MSi.Med,
Sp.JP, FIHA

NIP. 197108072008121001

NIP. 198111302008122003

Ketua Penguji

Penguji Anggota

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

Dr. dr. Neni Susilaningsih,

M.Si

NIP. 197501242008011006

NIP. 196301281989022001

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 proposal 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, Maret 2021

Stefanus Satria Adi Dharma

22010118420023

RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI

1. Nama : dr. Stefanus Satria Adi Dharma
2. Tempat, tanggal lahir : Semarang, 10 Oktober 1990
3. Alamat : Jl. Anggun Utara O-27, Perumahan Graha Estetika, Banyumanik Semarang
4. Jenis Kelamin : Laki - Laki
5. Status : Menikah
6. Agama` : Katholik
7. Kebangsaan : Indonesia
8. Mobile phone : 088239133030
9. Email : dr.stefanussatria@yahoo.co.id

PENDIDIKAN FORMAL

- 1996 – 2002 : Lulus SD Antonius 02, Semarang
- 2002 – 2005 : Lulus SMP PL Domenico Savio, Semarang
- 2005 – 2008 : Lulus SMA Kolese Loyola, Semarang
- 2008 – 2013 : Lulus Universitas Diponegoro, Semarang - Fakultas Kedokteran , Sarjana Kedokteran (*S.Ked*)
- 2013 – 2015 : Lulus Universitas Diponegoro, Semarang - Fakultas Kedokteran, Profesi Dokter Umum
- 2019 – sekarang : Magister Ilmu Biomedik FK Undip

A. Riwayat Pekerjaan

- 2016
 - Dokter umum(Intership) di RSUD Sumberglagah, Mojokerto, Jawa Timur, Indonesia Februari 2016 - Januari 2017.

- Dokter umum(Intership) di Puskesmas Jatirejo, Mojokerto, Jawa Timur, Indonesia Februari 2016 - Januari 2017.
- 2017
 - Dokter Umum Klinik Mardi Mulya cabang Kedungmundu, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia Februari 2017 – Desember 2018
 - Dokter Umum RS Elisabeth Semarang, Jawa Tengah, Indonesia Maret 2018 – Desember 2018
 - Dokter Umum Klinik Pratama Elisabeth, Banyumanik Semarang, Jawa Tengah, Indonesia Maret 2018 – Desember 2018

B. Riwayat Keluarga

Nama Orang Tua

Ayah : dr. Benedictus Kartika Widjajanto, Sp.B, FINACS

Ibu : dr. Veronica Margo Susilowati, M.Kes

Adik kandung : Gregorius Seno Giri Prabowo, S.Kom
dr. Elisabeth Sukma Puspita Dewi

Istri : drg. Pascalin Fiestarika Indraswari, M.H

Anak : Maximiliano Aditya Gurna Dharma
Lucia Aryakirana Sukshma Dharma

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena dengan restu dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Efek Suplementasi Madu Multiflora Dalam Menekan Kadar Troponin I dan NT-proBNP Pada Pasien Kanker Payudara yang Mendapat Kemoterapi 5- Flurouroracyl, Adriamycin, Dan Cyclophospamide”.

Penelitian ini membahas mengenai efektifitas madu multiflora dalam menekan efek kardi toksik pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi kombinasi 5- Flurouroracyl, Adriamycin, dan Cyclophospamide (FAC). FAC sebagai lini pertama kemoterapi pada pasien kanker payudara memberikan efek samping salah satunya kardi toksik. Hal ini menimbulkan permasalahan dengan kemungkinan menurunnya fungsi jantung pada pasien yang mendapatkan kemoterapi. Madu sudah lama digunakan sebagai suplementasi untuk meningkatkan imun dan antioksidan karena mudah didapat dan dijangkau oleh seluruh kalangan masyarakat. Oleh karena itu, penulis ingin melihat potensi madu sebagai suplementasi pendamping pada kemoterapi FAC untuk mengurangi efek kardi toksik.

Tesis ini disusun sebagai syarat kelulusan program strata dua magister biomedik di Universitas Diponegoro. Peneliti selama berproses mendapatkan banyak bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Peneliti ingin berterima kasih 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. Sefri Noventi Sofia, Sp.JP, FIHA, 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. Segenap staf bedah onkologi RSUP dr. Kariadi Semarang yang telah membantu penulis dalam mengumpulkan sampel.
8. Segenap staf dan jajaran RSUP dr. Kariadi yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melaksanakan penelitian.
9. Laboratorium GAKI Universitas Diponegoro yang telah membantu dalam pembacaan sampel.
10. Orang tua, istri dan keluarga besar penulis atas dukungannya dalam menyelesaikan tesis ini.
11. Segenap orang yang membantu dalam penelitian dan penulisan tesis ini yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Peneliti menyadari bahwa tesis ini masih kurang sempurna. Dengan ini peneliti mengharapkan kritik dan saran yang membangun terhadap penelitian ini. Semoga tesis ini memberikan manfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	Error! Bookmark not defined.
LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Permasalahan masalah.....	6
1.2.1. Permasalahan umum	6
1.2.2. Permasalahan khusus	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1. Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan	7
1.4.2. Manfaat untuk Masyarakat.....	7
1.4.3. Manfaat untuk penelitian.....	7
1.5. Orisinalitas Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	13
2.1 Kanker Payudara	13
2.1.1 Etiologi.....	13
2.1.2 Stadium Kanker Payudara.....	14

2.1.3	Klasifikasi Histologi	17
2.1.4	Tatalaksana Kanker Payudara.....	18
2.2	Kemoterapi	24
2.2.1	Kemoterapi pada Kanker Payudara.....	24
2.2.2	Respon Kemoterapi.....	27
2.3	Siklus Sel.....	28
2.4	Efek Samping Kemoterapi	29
2.4.1	Efek Samping Kardiotsitas.....	29
2.4.2	Biomarker Dalam Memprediksi Kardiotsitas	32
2.5	Madu.....	33
2.5.1	Morfologi dan Klasifikasi Lebah Madu.....	34
2.5.2	Jenis-jenis Madu	34
2.5.3	Komposisi Madu	35
2.5.4	Senyawa Flavonoid dan Asam Fenolat dalam Madu.....	37
2.5.5	Efek terapeutik Madu.....	39
2.5.6	Madu Pramuka	48
2.5.7	Pengaruh madu pada kardiotsitas.....	49
2.6	Peran antioksidan dalam mencegah kardiotsitas.....	52
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....		55
3.1	Kerangka Teori.....	55
3.2	Kerangka Konsep	56
3.3	Hipotesis Penelitian.....	56
3.3.1	Hipotesis Mayor:.....	56
3.3.2	Hipotesis Minor:	56
3.4	Metode Penelitian.....	56
3.4.1	Rancangan Penelitian.....	56

3.4.2	Tempat dan Waktu	57
3.4.3	Populasi dan Sampel	57
3.4.4	Besar Sampel.....	59
3.4.5	Identifikasi Variabel.....	60
3.5	Cara Pengumpulan Data.....	61
3.5.1	Bahan Penelitian.....	61
3.5.2	Alat-alat Penelitian.....	61
3.6	Cara Kerja.....	61
3.6.1	Langkah Pengumpulan Data	61
3.6.2	Prosedur Pengambilan Sampel Darah.....	62
3.6.3	Cara Pengukuran Kadar Troponin I dan NT-proBNP	62
3.7	Alur Penelitian.....	64
3.8	Definisi Operasional.....	65
3.9	Analisis Data	66
3.10	Etika Penelitian.....	67
BAB IV HASIL PENELITIAN		68
4.1	Karakteristik Deskriptif.....	68
4.2	Analisis kadar Troponin I.....	70
4.3	Analisis kadar NT-proBNP	72
BAB V PEMBAHASAN		74
5.1	Pengaruh madu pada kadar enzim jantung.....	74
5.2	Keterbatasan penelitian	77
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....		78
6.1	Simpulan	78
6.2	Saran.....	79
DAFTAR PUSTAKA		80

LAMPIRAN 1. <i>Time Table</i> Penelitian.....	88
LAMPIRAN 2. Lembar <i>Ethical Clearance</i>	89
LAMPIRAN 3. Dokumentasi Penelitian	90
LAMPIRAN 4. <i>Output</i> SPSS.....	92

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar penelitian sebelumnya.....	8
Tabel 2. Stadium Kanker Payudara.....	15
Tabel 3. Komposisi madu	33
Tabel 4. Hasil uji madu pramuka jenis multiflora	47
Tabel 5. Karakteristik demografi pasien penelitian	69
Tabel 6. Perbedaan rerata kadar Troponin I.....	69
Tabel 7. Perbedaan rerata kadar NT-proBNP.	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Alur tatalaksana kanker payudara (a).....	20
Gambar 2. Alur tatalaksana kanker payudara (b).....	22
Gambar 3. Biotran Struktur kimia 5-fluorouracyl	26
Gambar 4. Struktur kimia adriamicin.....	26
Gambar 5. Akti Struktur kimia cyclophosphamide	27
Gambar 6. Skema dari toksisitas kardiovaskular yang terkait dengan obat antineoplastik pada pasien dengan kanker.	30
Gambar 7. Representasi skematis peran homeostatik ROS dan peran patologisnya dalam pertumbuhan tumor dan kematian sel	31
Gambar 8. Struktur molekular dari masing-masing kelompok flavonoid.....	39
Gambar 9. Jalur apoptosis caspase 8 dan caspase.....	40
Gambar 10. Pengaruh madu pada kematian sel. Madu memberikan aktifitas apoptotik melalui peningkatan modulasi dan regulasi protein penyebab apoptotik (p53, Bax, caspase 3, dan caspase 9) dan downregulasi antiapoptotik (<i>Bcl-2</i>).....	44
Gambar 11. Aktivitas antikanker pada madu.....	48

Gambar 12. Peran ROS dalam membunuh kanker dan efek kardiotoxik agen kemoterapi kanker.....	52
Gambar 13. Diagram Consort Subjek Penelitian.....	68
Gambar 14. Grafik rerata kadar Troponin I kedua kelompok penelitian.....	71
Gambar 15. Grafik rerata kadar NT-proBNP kedua kelompok penelitian	73

**EFEK SUPLEMENTASI MADU MULTIFLORA DALAM MENEKAN
KADAR TROPONIN I DAN NT-PROBNP PADA PASIEN KANKER
PAYUDARA YANG MENDAPAT KEMOTERAPI 5- FLUOROURACYL,
ADRIAMYCIN, DAN CYCLOPHOSPAMIDE**

Stefanus Satria Adi Dharma*, Selamat Budijitno**, Sefri Noventi Sofia ***

* Magister Ilmu Biomedik

** Bagian Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

***Bagian Kardiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker payudara adalah suatu keganasan yang berasal dari jaringan payudara, dimana kemoterapi merupakan salah satu terapi pilihannya. Doxorubicin, 5-fluorouracil, dan siklofosfamid (FAC) adalah kemoterapi kombinasi yang paling sering dipakai. Salah satu efek samping kemoterapi adalah kardiotoxik. Madu multiflora mencegah efek kardiotoxik melalui senyawa flavoid dan polifenolnya.

Tujuan: Menganalisis efektivitas penambahan madu dalam mencegah efek kardiotoxik pada pasien kanker payudara 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* dibagi 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 Troponin I dan NT-PROBNP pasien diperiksa sebelum dan setelah 14 hari penelitian.

Hasil: Pasca perlakuan terdapat peningkatan kadar Troponin I dari kelompok perlakuan ($0,22 \pm 0,07$ vs $0,24 \pm 0,07$) vs kontrol ($0,25 \pm 0,11$ vs $0,34 \pm 0,20$) dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,031$). Terdapat penurunan kadar NT-PROBNP kelompok perlakuan ($461,0 \pm 610,4$ vs $215,6 \pm 260,3$) dan peningkatan kadar NT-PROBNP ($275,9 \pm 392,4$ vs $315,4 \pm 293,9$) dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,006$).

Kesimpulan: Pemberian madu multiflora dapat mencegah efek kardiotoxik pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC.

Kata kunci : Madu multiflora, kardiotoxik akibat kemoterapi, kanker payudara, kemoterapi FAC

**THE EFFECTIVITY OF MULTIFLORA HONEY SUPPLEMENTATION IN
SURPRESSING TROPONIN I AND NT-PROBNP LEVEL IN BREAST CANCER
PATIENTS WITH 5- FLUROURORACYL, ADRIAMYCIN, AND
CYCLOPHOSPAMIDE CHEMOTHERAPY**

Stefanus Satria Adi Dharma*, Selamat Budijitno**, Sefri Noventi Sofia ***

* Master of Biomedical Sciences

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

*** Cardiology Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang

ABSTRACT

Background: Breast cancer is a malignancy originating from breast tissue, where chemotherapy is one of the choice therapy. Doxorubicin, 5-fluorouracil, and cyclophosphamide (FAC) are the most commonly used combination chemotherapy. One of the side effects of chemotherapy is cardiotoxicity. Multiflora honey prevents cardiotoxic effects through its flavoid and polyphenols compounds.

Objective: To analyze the effectiveness of adding honey in preventing cardiotoxic effects in breast cancer patients receiving FAC chemotherapy.

Methods: An experimental study with double blind randomized pre and post test with control group design. Ductal invasive breast cancer patients were divided into 2 groups, the control group who received FAC chemotherapy (n=18) and the treatment group who received chemotherapy and 90 ml/day honey consumption for 14 days (n=18). The patient's Troponin I and NT-PROBNP enzyme levels before and after 14 days of the study were assessed.

Results: Post-treatment there was an increase in Troponin I levels from the treatment group (0.22 ± 0.07 vs 0.24 ± 0.07) vs control (0.25 ± 0.11 vs 0.34 ± 0.20) with a significant difference. ($p = 0.031$). There was a decrease in NT-PROBNP levels in the treatment group (461.0 ± 610.4 vs 215.6 ± 260.3) and an increase in NT-PROBNP levels (275.9 ± 392.4 vs 315.4 ± 293.9) with a significant difference ($p = 0.006$).

Conclusion: Multiflora honey can prevent cardiotoxic effects in breast cancer patients receiving FAC chemotherapy.

Keywords: Multiflora honey, cardiotoxic induced chemotherapy, breast cancer, chemotherapy FAC