

**Pengaruh Ekstrak *Artemisia vulgaris* terhadap Ekspresi VEGF,
CD34, Densitas Mikrovaskuler, dan Diameter Tumor
(Studi pada Mencit C3H dengan Adenokarsinoma Mammae yang Diberi
kemoterapi *Adriamycin Cyclophosphamide*)**

*The Effect of Artemisia vulgaris Extract on VEGF, CD34
Expression, Microvascular Density and Tumor Diameter
(Study on C3H Mice with Adenocarcinoma Mammae Given Adriamycin
Cyclophosphamide Chemotherapy)*



KARYA ILMIAH PARIPURNA

**untuk memenuhi persyaratan
mencapai derajat Spesialis Bedah**

Putri Endah Puspitaningtyas

220401118310005

**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2021

LEMBAR PENGESAHAN

Pengaruh Ekstrak *Artemisia vulgaris* terhadap Ekspresi VEG, CD34, Densitas Mikrovaskular, dan Diameter Tumor
(Studi pada Mencit C3H dengan Adenokarsinoma Mammarum yang Diberi Kemoterapi *Adriamycin Cyclophosphamide*)

Disusun Oleh :
Putri Endah Puspitaningtyas
NIM : 22040118310005

Menyetujui,
Pembimbing 1

dr. Subiyakto, M.Si. Med, Sp. B, Sp. B (K) Onk
NIP : 19821120 202012 1 001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Dokter Spesialis Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

dr. Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med, Sp.BA
NIP : 19820515 200812 1 002

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa karya ilmiah paripurna 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, 16 November 2021

Putri Endah Puspitaningtyas

220401118310005

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Putri Endah Puspitaningtyas
NIM : 220401118310005
Tempat / Tanggal Lahir : Semarang, 21 Desember 1988
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Bintoro V, Demak : lulus tahun 2001
2. SMP Mts. PPMI Assalam, Sukoharjo : lulus tahun 2004
3. SMAN 1 Semarang : lulus tahun 2007
4. FK UNISSULA : lulus tahun 2011
5. Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP : lulus tahun ???
6. Program Studi Dokter Spesialis Bedah : 2017 – sekarang
FK UNDIP

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter Umum, Klinik Mitra Mulyoto Demak 2015-2016
2. Dokter Umum, RS Bhayangkara Semarang 2016

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua
Ayah : dr. H. Mulyoto Adhi, Sp. B
Ibu : Ety Wahyu Purwati

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan karya ilmiah paripurna yang berjudul “Pengaruh Ekstrak *Artemisia vulgaris* terhadap Ekspresi VEGF, CD34, Densitas Mikrovaskular, dan Diameter Tumor (Studi pada Mencit C3H dengan Adenokarsinoma Mammae yang Diberi Kemoterapi *Adriamycin Cyclophosphamide*)”.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Dokter Spesialis Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang. Karya ilmiah paripurna ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang bedah terutama bidang bedah onkologi.

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

1. dr. Subiyakto, M.Si. Med, Sp. B, Sp. B (K) Onk sebagai guru sekaligus pembimbing dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga karya ilmiah paripurna ini dapat diselesaikan.
2. Guru-guru Program Studi Dokter Spesialis Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan spesialis dan penyusunan karya ilmiah paripurna ini.
3. Semua rekan residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, karyawan dan karyawan Program Studi Dokter Spesialis Bedah Universitas

Diponegoro serta staf yang telah membantu kami selama dalam penelitian hingga penyusunan karya ilmiah paripurna.

4. Pimpinan dan staf Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gajah Mada Yogyakarta atas bantuan dan kerjasamanya dalam melaksanakan penelitian untuk menyelesaikan karya ilmiah paripurna ini.
7. dr. Novan Adi Setiawan, Sp.PA serta staf Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta atas bantuan dalam pembuatan, pewarnaan dan pembacaan preparat hasil penelitian karya ilmiah paripurna ini.
8. Orang tua kami (nama) atas dukungannya dalam menyelesaikan karya ilmiah paripurna ini.

Kami menyadari bahwa karya ilmiah paripurna ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kami mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan karya ilmiah paripurna 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 karya ilmiah paripurna ini.

Semarang, 16 November 2021

Putri Endah Puspitaningtyas

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
ABSTRAK.....	xii
<i>ABSTRACT</i>	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
1.5. Orisinalitas Penelitian.....	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1. Adenokarsinoma Mammae.....	10
2.1.1 Epidemiologi	10
2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko.....	11
2.1.3 Klasifikasi Kanker Payudara	12
2.2. Karsinogenesis.....	13
2.3. Angiogenesis Sel Kanker	15
2.3.1 Tunas Angiogenesis.....	17
2.3.2 Intususepsi Angiogenesis	19
2.3.3 Vaskulogenesis dan Perekrutan <i>Endothelial Progenitor Cells</i> (EPC).....	20
2.3.4 Mimikri Vaskular	22

2.3.5 Trans-diferensiasi <i>Cancer Stem Cell</i> (CSC)	23
2.4. VEGF.....	24
2.4.1 Regulasi VEGF.....	24
2.4.2 VEGF pada Adenokarsinoma Mammae.....	27
2.5. Densitas Mikrovaskuler.....	29
2.6. Tanaman <i>Artemisia vulgaris</i>	32
2.6.1 Taksonomi, Morfologi dan Kandungan.....	32
2.6.2 Artemisin dan Turunannya	34
2.6.3 Mekanisme Kerja Artemisin.....	36
2.7. Kemoterapi <i>Adriamycin</i> dan <i>Cyclophosphamide</i>	42
2.7.1 <i>Adriamycin</i>	42
2.7.2 <i>Cyclophosphamide</i>	45
2.8. Mencit Strain C3H.....	45
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	48
3.1. Kerangka Teori.....	48
3.2. Kerangka Konsep	49
3.3. Hipotesis Penelitian.....	49
3.3.1 Hipotesis Mayor	49
3.3.2 Hipotesis Minor	49
BAB IV. METODE PENELITIAN	51
4.1. Rancangan Penelitian	51
4.2. Populasi dan Sampel	52
4.2.1 Populasi	52
4.2.2 Sampel	52
4.3. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	53
4.4. Variabel Penelitian	54
4.5. Definisi Operasional.....	54
4.6. Bahan dan Alat Penelitian	56

4.6.1 Bahan untuk Penelitian	56
4.6.2 Bahan untuk Transplantasi Jaringan Tumor pada Mencit	57
4.6.3 Bahan untuk Pemeriksaan Histopatologi Rutin.....	57
4.6.4 Bahan Tambahan untuk Pewarnaan IHC.....	57
4.6.5 Alat untuk Pembuatan Sediaan Penelitian Dengan Pewarnaan Imunohistokimia.....	58
4.6.6 Alat untuk Pengamatan dan Dokumentasi Sediaan	58
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	59
5.1. Analisa Deskriptif.....	62
5.1.1 Deskripsi Kadar CD-34	62
5.1.2 Deskripsi Diameter Massa Tumor	63
5.1.3 Deskripsi Ekspresi VEGF.....	64
5.1.4 Deskripsi Data Gambaran <i>Microvascular Density</i>	66
5.2. Distribusi Data.....	67
5.3. Uji Statistik.....	67
5.3.1 Kadar CD-34.....	67
5.3.2 Diameter Massa Tumor	69
5.3.3 Ekspresi VEGF	70
5.3.4 Gambaran <i>Microvascular Density</i>	71
5.3.5 Korelasi Kadar CD-34, Diameter Massa Tumor, Ekspresi VEGF dan Gambaran <i>Microvascular Density</i>	72
BAB VI. PEMBAHASAN.....	75
BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN	79
7.1 Simpulan.....	79
7.2 Saran.....	80
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN	87

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tahap-tahap karsinogenesis	15
Gambar 2. Karakteristik morfologi dan fungsional dari pembuluh darah tumor dibandingkan dengan pembuluh darah normal	17
Gambar 3. Tahapan angiogenesis	19
Gambar 4. Intususepsi angiogenesis	20
Gambar 5. Vaskulogenesis dan perekrutan EPC.....	22
Gambar 6. Mimikri vaskular	23
Gambar 7. Trans-diferensiasi CSC	24
Gambar 8. Tanaman <i>Artemisia vulgaris</i>	32
Gambar 9. Struktur kimia senyawa Artemisinin dan derivatnya	35
Gambar 10. Mekanisme artemisinin dalam menghasilkan kerusakan oksidatif	38
Gambar 11. Proses DHA menghambat angiogenesis	41
Gambar 12. Kerangka Teori.....	48
Gambar 13. Kerangka Konsep	49
Gambar 14. Rancangan Penelitian	52
Gambar 15. <i>Consolidated report</i> penelitian.....	61
Gambar 16. Grafik box plot kadar CD-34	63
Gambar 17. Grafik box plot diameter massa tumor.....	64
Gambar 18. Grafik box plot ekspresi VEGF.....	65
Gambar 19. Grafik box plot gambaran <i>microvascular density</i>	66

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian	8
Tabel 2. Artemisinin dan turunannya.....	34
Tabel 3. Karakteristik data kadar CD-34	62
Tabel 4. Karakteristik data Diameter Massa Tumor	63
Tabel 5. Karakteristik data ekspresi VEGF.....	65
Tabel 6. Karakteristik data gambaran <i>microvascular density</i>	66
Tabel 7. Uji normalitas data kadar CD-34, diameter massa tumor, ekspresi VEGF dan gambaran <i>microvascular density</i>	67
Tabel 8. Analisis perbedaan ekspresi VEGF antar kelompok perlakuan.....	68
Tabel 9. Analisis post hoc kadar CD-34 antar kelompok perlakuan.....	68
Tabel 10. Analisis perbedaan diameter antar kelompok perlakuan	69
Tabel 11. Analisis post hoc diameter massa tumor antar kelompok perlakuan	69
Tabel 12. Analisis perbedaan ekspresi VEGF antar kelompok perlakuan.....	70
Tabel 13. Analisis post hoc ekspresi VEGF antar kelompok perlakuan.....	70
Tabel 14. Analisis perbedaan gambaran <i>microvascular density</i> antar kelompok perlakuan.....	71
Tabel 15. Analisis post hoc gambaran <i>microvascular density</i> antar kelompok perlakuan.....	72
Tabel 16. Hasil uji Korelasi Pearsons kadar CD-34, diameter massa tumor ekspresi VEGF dan gambaran <i>microvascular density</i>	73

Pengaruh Ekstrak *Artemisia* terhadap Ekspresi VEGF, CD34, Densitas Mikrovaskuler dan Diameter Tumor (Studi pada Mencit C3H dengan Adenokarsinoma Mammae yang Diberi Kemoterapi *Adriamycin Cyclophosphamide*)

Putri Endah Puspitaningtyas*, Budijitno S**

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

**) Staf Sub Bagian Bedah Onkologi Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi, Semarang

ABSTRAK

Pendahuluan : Kanker payudara di Indonesia masih memiliki insidensi yang tinggi. Pembedahan tetap merupakan pilihan utama dengan modalitas lain berupa kemoterapi, radiasi, dan imunoterapi seperti *Artemisia vulgaris* (AV).

Tujuan : Penelitian bertujuan untuk membuktikan pemberian ekstrak AV menurunkan ekspresi VEGF, CD34 dan *microvascular density* (MVD), dan diameter tumor pada adenokarsinoma mammae.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain "*Post test only control group design*" terhadap 24 ekor mencit C3H betina yang dipilih secara acak dan dibagi menjadi empat kelompok, yaitu : kelompok K (kontrol), P1 (kemoterapi), P2 (ekstrak), dan P3 (kombinasi). Adenokarsinoma mammae berasal dari inokulasi mencit donor. Kemoterapi *Adriamycin* 0,18 mg dan *Cyclophosphamide* 1,8 mg diberikan sebanyak 2 siklus. AV diberikan dengan dosis 13 mg (0,2 ml) sekali sehari peroral. Ekspresi VEGF dan CD34 dinilai dengan pengecatan imunohistokimia sedangkan MVD dinilai dengan pengecatan Hematoxilin Eosin. Diameter tumor diukur menggunakan kaliper tumor.

Hasil : Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi CD34 dan diameter tumor ($p < 0,001$; $r = 0,927$). Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi CD34 dan gambaran MVD ($p < 0,001$; $r = 0,906$). Terdapat hubungan bermakna antara ekspresi CD34 dan VEGF ($p < 0,001$; $r = 0,986$). Terdapat hubungan yang bermakna antara diameter tumor dan ekspresi VEGF ($p < 0,001$; $r = 0,903$). Terdapat hubungan yang bermakna antara diameter tumor dan gambaran MVD ($p < 0,001$; $r = 0,882$). Terdapat hubungan bermakna antara ekspresi VEGF dan gambaran MVD ($p < 0,001$; $r = 0,893$).

Kesimpulan : Ekstrak AV memberikan respon kemoterapi yang lebih tinggi pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi regimen kemoterapi AC ($p < 0,05$).

Kata kunci : *Artemisia vulgaris*, adenokarsinoma mammae, ekspresi VEGF, ekspresi CD34, densitas mikrovaskular, diameter tumor.

***The Effect of Artemisia vulgaris Extract on VEGF, CD34 Expression,
Microvascular Density, and Tumor Diameter
(Study on C3H Mice with Adenocarcinoma Mammarum Given Adriamycin
Cyclophosphamide Chemotherapy)***

Putri Endah Puspitaningtyas*, Budijitno S**

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

**) Staff on Oncology Surgery of Diponegoro Universitas / RSUP dr. Kariadi, Semarang

ABSTRACT

Background : Breast cancer in Indonesia still has a high incidence. Surgery remains the top choice with other modalities of chemotherapy, radiation, and immunotherapy such as *Artemisia vulgaris* (AV).

Aims : The study aimed to prove that AV extract decreased VEGF and CD34 expression, microvascular density (MVD), also tumor diameter in adenocarcinoma mammarum.

Methods : This study used "Post test only control group design" on 24 females C3H mice that were randomly selected and divided into four groups : group K (control), P1 (chemotherapy), P2 (extract), and P3 (combination). Adenocarcinoma mammarum comes from the inoculation of donor mice. Chemotherapy of Adriamycin 0,18 mg and Cyclophosphamide 1,8 mg were given in 2 cycles. AV 13 mg (0.2 ml) was given once daily orally. VEGF and CD34 expression were evaluated by immunohistochemical staining while MVD by Hematoxylin Eosin. Tumor diameter were assessed using tumor kaliper.

Results : There was a significant correlation between CD34 expression and tumor diameter ($p < 0.001$; $r = 0.927$). There was a significant correlation between CD34 and MVD ($p < 0.001$; $r = 0.906$). There was a significant correlation between CD34 and VEGF expression ($p < 0.001$; $r = 0.986$). There was a significant correlation between tumor diameter and VEGF expression ($p < 0.001$; $r = 0.903$). There was a significant correlation between tumor diameter and MVD ($p < 0.001$; $r = 0.882$). There was a significant relationship between VEGF expression and MVD ($p < 0.001$; $r = 0.893$).

Conclusion : AV extract gave a higher response to chemotherapy in adenocarcinoma mammarum of C3H mice given AC chemotherapy regimen ($p < 0.05$).

Keywords : *Artemisia vulgaris*, adenocarcinoma mammarum, VEGF expression, CD34 expression, microvascular density, tumor diameter.