

DISERTASI

**MEKANISME HAMBATAN PERTUMBUHAN KANKER
PAYUDARA PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG
DIBERI EKSTRAK ETANOL TANAMAN GALING (*CAYRATIA
TRIFOLIA*) MELALUI ANALISIS EKSPRESI *CYCLIN D1*, *p53*
(*WILD TYPE*), *VEGF* DAN *Cox-2***

(PENELITIAN EKSPERIMENTAL SECARA *INVIVO*)



EVA PRAVITASARI NEFERTITI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

DISERTASI

**MEKANISME HAMBATAN PERTUMBUHAN KANKER
PAYUDARA PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG
DIBERI EKSTRAK ETANOL TANAMAN GALING (*CAYRATIA
TRIFOLIA*) MELALUI ANALISIS EKSPRESI *CYCLIN D1*, *p53*
(*WILD TYPE*), *VEGF* DAN *Cox-2*
(PENELITIAN EKSPERIMENTAL SECARA *INVIVO*)**

EVA PRAVITASARI NEFERTITI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

**MEKANISME HAMBATAN PERTUMBUHAN KANKER
PAYUDARA PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG
DIBERI EKSTRAK ETANOL TANAMAN GALING (*CAYRATIA
TRIFOLIA*) MELALUI ANALISIS EKSPRESI *CYCLIN D1*, *p53*
(*WILD TYPE*), *VEGF* DAN *Cox-2*
(PENELITIAN EKSPERIMENTAL SECARA *INVIVO*)**

DISERTASI

Untuk Memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan
Dipertahankan dihadapan Panitia Ujian Akhir
Tahap 2 (Terbuka)

Hari : Senin
Tanggal : 16 Desember 2019
Pukul : 10.00 Wib.

Oleh :

**Eva Pravitasari Nefertiti
NIM 011317017334**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

LEMBAR PENGESAHAN

**MEKANISME HAMBATAN PERTUMBUHAN KANKER
PAYUDARA PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG
DIBERI EKSTRAK ETANOL TANAMAN GALING (*CAYRATIA
TRIFOLIA*) MELALUI ANALISIS EKSPRESI *CYCLIN D1*, *p53*
(*WILD TYPE*), *VEGF* DAN *Cox-2***

(PENELITIAN EKSPERIMENTAL SECARA *INVIVO*)

TELAH DISETUJUI

TANGGAL 14 NOVEMBER 2019

Oleh

Promotor:



Prof. Dr. I Ketut Suidiana. Drs. MSi
NIP 19550705 198003 1 005

Kopromotor:



Prof. Dr. Endang Joewarini. dr. Sp.PA(K)
NIP 19490821 197703 2 001

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
Oleh Panitia Penguji Ujian Akhir Tahap I (Tertutup)
Pada Tanggal 25 Oktober 2019**

Panitia penguji :

- Ketua : Prof. Dr. Siswandono, Apt., M.S.
Anggota : 1. Prof. Dr. I Ketut Suidana, Drs., M.Si
2. Prof. Dr. Endang Joewarini, dr., Sp.PA(K)
3. Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA(K)
4. Dr. Bambang Purwanto, dr., M. Kes, AIFO
5. Dr. Hari Basuki N, dr., M. Kes
6. Dr. Iwan Syarial Hamid, drh., M.Si

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi

Nomor : 360/UN3.1.1/KD/2019
Tanggal : 29 Oktober 2019

UCAPAN TERIMA KASIH

Assalamu'alaikum warohmatullahi wabarokatuh.

Alhamdulillahirobbil'alamin, segala puji bagi Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, atas semua limpahan rahmat, taufik dan hidayahNya sehingga penulisan disertasi ini dapat diselesaikan.

Dengan selesainya disertasi ini, perkenankan saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi - tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.Si., Promotor sekaligus Penasehat Akademik, yang dengan tulus ikhlas, penuh perhatian dan kesabaran dalam memberikan wawasan keilmuan, mengarahkan, menyediakan waktu untuk membimbing, serta memberi dukungan baik moril maupun spiritual, sehingga disertasi ini dapat diselesaikan dengan baik. Semoga Allah SWT selalu memberikan kesehatan, rahmat dan berkah kepada beliau sekeluarga. Aamiin.

Prof. Dr. Endang Joewarini, dr., SpPA(K), yang telah berkenan menjadi Ko-Promotor, senantiasa menyediakan waktu ditengah kesibukan beliau, dengan penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan semangat, masukan keilmuan untuk kesempurnaan disertasi ini. Semoga Allah SWT selalu memberikan kesehatan, rahmat dan berkah kepada beliau sekeluarga. Aamiin.

Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Moh. Nasih, SE, MT, Ak dan mantan Rektor Prof. Dr.H. Fasichul Lisan, Apt atas kesempatan dan fasilitas pendidikan yang telah diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Soetojo., dr., SpU(K) dan mantan dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Agung Pranoto., dr., M.Kes., SpPD, K-EMD, FINASIM yang memberi fasilitas dan kesempatan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Doktor

pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Joewono Soeroso, dr., MSc., SpPD-KR dan mantan Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., SpA (K), SpJp, FIHA, yang telah banyak membantu kelancaran pendidikan saya selama ini.

Dosen penguji mulai tahap ujian pra kualifikasi sampai ujian tertutup Prof. Dr. I. Ketut Suidiana, Drs., M.Si; Prof. Dr. Endang Joewarini, dr., SpPA(K); Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., Mkes; Prof. Dr. Siswandoro, MS., Apt; Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA(K) dan Almarhum Prof. Dr. Harjanto JM, dr; Dr. Iwan Sahrial Hamid drh., atas waktu yang diberikan, dukungan, dan dengan penuh kesabaran membimbing, mengarahkan dan memberikan wawasan ilmu dari awal sampai penulisan disertasi ini selesai.

Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA(K), selaku penguji eksternal dari Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, atas waktu yang telah diberikan dan masukan yang sangat bermanfaat bagi disertasi ini.

Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya Laksamana Muda TNI (Purn) Dr. Ir. Sudirman, S.IP., SE., M.AP dan mantan Rektor Laksamana Madya TNI (Purn) Mochamad Jurianto, S.E., yang telah mendukung dan memberikan kesempatan dan fasilitas kepada saya untuk mengikuti pendidikan Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya Sulantari, Sp. THT-KL. Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya Dr. Dian Ardiana, dr., SpKK., FINSVD. Wakil Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya Djati Widodo Edi P., dr., M.Kes. Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya Prajogo Wibowo, dr., M.Kes atas izin dan kesempatan yang diberikan untuk melanjutkan studi.

Para dosen pascasarjana yang sangat saya hormati, Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS; Prof. Dr. I Ketut Suidiana, drs., M.Si; Dr. Gondo Mastutik, drh,

MKes, AIFM; Widodo JP, dr, MS, MPH, Ph.D; Prof. Dr. H. Muhammad Zainudin, Apt; Dr. Florentina Sustini, dr, MS; Dr. Sunarjo, dr, MS, M.Sc; Siti Pariani, dr, MS, M.Sc, Ph.D; Toetik Koesbandini, Dra, Ph.D; Prof. Dr. Indri Safitri Mukono, dr, MS; Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr, SpBK; Dr. Hari Basuki Notobroto, dr, MKes; Prof. Dr. Siswandoro, MS., Ap; Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA(K) dan Almarhum Prof. Dr. Harjanto JM, dr; Dr. Iwan Sahrial Hamid drh., M.Si yang telah memberikan pengetahuan dan ketrampilan yang sangat bermanfaat bagi disertasi ini.

Saya haturkan ucapan terima kasih, rasa hormat dan kasih sayang saya setinggi-tingginya kepada kedua orang tua tercinta, Bapak Troef Soemarno, dr., MS., SpPA(K) dan Ibu Prof. Dr. Endang Joewarini, dr., SpPA(K) yang telah bersusah payah serta penuh kesabaran dan kasih sayang dalam membesarkan dan mendidik saya sekaligus menjadi motivator, inspirator, memberi dukungan yang luar biasa dan do'a yang tiada habisnya selama ini sehingga menjadi sumber kekuatan bagi saya untuk senantiasa mau belajar dan menjadi orang yang lebih baik dan lebih bijaksana.

Kepada Adikku, Akta Kusuma, S.Kom, MAP., seluruh keluargaku terima kasih atas segala do'a, perhatian, kasih sayang dan motivasi yang diberikan.

Kepada teman – teman seangkatan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2013/2014 Irma Suswati, dr, MKes; Dr. Meddy Setiawan, dr, SpPD; Dr. Rr Asti Meizarini, drg, MS; Dr. Maharani Laillyza Apriasari; drg, SpBM; Dr. Fathiyah Safithri, dr., M.Kes; Taufin Warindra, dr, SpOT; Sandy Christiono, drg, SpKGA; Dr. Arman Yurisaldi Saleh, dr., MS, SpS; Dr. Ishaq, dr, SpU; yang saling memberi semangat, motivasi, dan kerjasamanya dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Kepada Prof. Dr. Widjiati, M.Si., drh, Dr Thomas Valentinus drh., M.Si, Djoko Legowo drh., M.Kes., Bapak Wawan dan Bapak Pardi dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas kesabaran dan bantuannya dalam pembuatan ekstrak dan pemeliharaan tikus.

Kepada Sadya Wendra, dr, SpKJ; dr. Prijanti Eka Poerwantiningroem, Sp. THT-KL; Ade Irawati, dr, SpKJ; Dr. dr. Riami; Dr. dr. Titut; Yaleswari Hayu

Pertiwi, dr; Devi Aristantri, S.Ak dan Nila Trio Rustaria, ST yang telah mendukung dan berkontribusi dalam penelitian dan proses penulisan disertasi ini.

Kepada para mahasiswa dan seluruh keluarga besar Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu, memberi masukan, dan memberi semangat dalam menyelesaikan penulisan disertasi ini.

Semoga disertasi ini dapat bermanfaat untuk kemajuan ilmu kedokteran dan bagi siapapun yang berkepentingan. Semoga Allah SWT melimpahkan berkah dan rahmatNya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini. Aamiin yaa Robbal Aalamiin.

Surabaya, Nopember 2019

Penulis

RINGKASAN

MEKANISME HAMBATAN PERTUMBUHAN KANKER PAYUDARA PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIBERI EKSTRAK ETANOL TANAMAN GALING (*CAYRATIA TRIFOLIA*) MELALUI ANALISIS EKSPRESI *CYCLIN D1*, *p53* (*WILD TYPE*), *VEGF* DAN *Cox-2*

(PENELITIAN EKSPERIMENTAL SECARA *INVIVO*)

Angka kejadian kanker setiap tahun nampaknya mengalami peningkatan. Berdasarkan data peringkat angka kejadian penyakit keganasan adalah: kanker payudara sekitar: 2.762.000, kanker kolorektal: 1.140.000, kanker endometrium: 590.000 dan kanker serviks: 248.000 (SEER,2012), berdasarkan data ini kanker payudara menduduki peringkat paling tinggi. Saat ini metoda yang digunakan untuk menanggulangi kanker adalah: pembedahan, pemberian radioterapi dan kemoterapi, namun dari metoda tersebut belum memberikan hasil yang memuaskan malah sering kali memberikan efek samping yang sangat merugikan penderita. Salah satu upaya untuk menanggulangi kanker adalah dengan memanfaatkan jenis tanaman yang berkasiat obat diantaranya tanaman galing (*Cayratia trifolia*).

Ide penelitian dilakukan berawal dari melihat pengobatan kanker dengan cara kemoterapi yang membuat banyak penderita penyakit kanker menghentikan terapi, karena mengalami efek samping. Harapannya dengan menggunakan obat herbal tanaman galing (*Cayratia trifolia*), dapat mengurangi efek samping dan menghambat pertumbuhan kanker.

Jenis penelitian ini adalah true eksperimental dengan rancangan acak lengkap (*Completely Randomized Design*). Sampel maupun perlakuan diharapkan terkendali, terukur, dan pengaruh perlakuan dapat dipercaya. Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh informasi mengenai pengaruh ekstrak tanaman galing (*Cayratia trifolia*) kanker payudara pada tikus (*Rattus norvegicus*) terhadap ekspresi *Cyclin D1*, *p53* (*wild type*), *VEGF* dan *COX-2*.

Penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*) dewasa (umur 10 minggu) dengan berat badan 200 – 300 gram. Sehat berdasarkan surat sertifikasi produksi hewan coba. Tikus (*Rattus norvegicus*) merupakan spesies ideal untuk uji Imunohistokimia. Dalam penelitian ini, tikus dibagi menjadi 3 kelompok secara random menjadi : Kelompok Normal adalah kelompok tikus dengan payudara normal. Kelompok Kontrol adalah kelompok tikus dengan kanker payudara yang diberikan *carboxymethyl cellulose* melalui *sonde intra gastric* sebagai control selama 4 minggu. Kelompok Galing adalah kelompok tikus dengan kanker payudara yang diberi ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dengan dosis 20 mg per kg berat badan setiap hari selama 4 minggu.

Pada akhir penelitian dilakukan pengukuran volume kanker payudara. Dari hasil tampak terjadi peningkatan volume kanker payudara baik pada kelompok perlakuan maupun pada kelompok kontrol akan tetapi pada kelompok perlakuan volume kanker payudara lebih kecil secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,01$). Ini menunjukkan bahwa ekstrak tanaman Galing dapat

memperlambat pertumbuhan sel kanker payudara. Ekspresi protein *COX-2*, *p53* (*wild type*), *VEGF* dan *Cyclin D1* pada kelompok perlakuan lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok normal.

SUMMARY

MECHANISM OF BREAST CANCER GROWTH IN RATTUS NORVEGICUS PROVIDED BY ETHANOL EXTRACT OF GALING PLANT (*CAYRATIA TRIFOLIA*) ANALYSIS THROUGH EXPRESSION OF CYCLIN D1, p53 (*WILD TYPE*), VEGF AND *Cox-2*

(INVIVO EXPERIMENTAL RESEARCH)

The incidence of cancer every year seems to have increased. Based on the ranking data on the incidence of malignancy are: around breast cancer: 2,762,000, colorectal cancer: 1,140,000, endometrial cancer: 590,000 and cervical cancer : 248,000 (SEER, 2012), based on these data breast cancer ranks highest. At present the methods used to treat cancer are: surgery, administration of radiotherapy and chemotherapy, but the method has not provided satisfactory results and often has side effects that are very detrimental to the sufferer. One effort to overcome cancer is by utilizing medicinal plants including galing plants (*Cayratia trifolia*).

The idea of the research was carried out starting with looking at cancer treatment by chemotherapy which made many cancer sufferers stop therapy, because of experiencing side effects. The hope is by using herbal medicine Galing Plant (*Cayratia trifolia*), can reduce side effects and inhibit cancer growth.

This type of research was true experimental with a Completely Randomized Design. Samples and treatments are expected to be controlled, measurable, and the treatment effect can be trusted. This study was conducted to obtain information about the effect of Galing (*Cayratia trifolia*) breast cancer extract on *Rattus norvegicus* (RN) on the expression of p53 (*wild type*), COX-2, VEGF and *Cyclin D1*.

This study used rats, *Rattus norvegicus* strain of adult wistar (age 10 weeks) with a weight of 200-300 grams. Healthy based on the certificate of production of experimental animals. *Rattus norvegicus* rat The wistar strain is an ideal species for immunohistochemical testing. In this study, rats were divided into 3 groups by group: Normal group is a group of mice with normal breasts. The control group was a group of mice with breast cancer who were given carboxymethyl cellulose through intra-gastric sonde as a control for 4 weeks. The treatment group was a group of mice with breast cancer who were given galing plant ethanol extract (*Cayratia trifolia*) at a dose of 200 mg per kg body weight every day for 4 weeks.

At the end of the study the volume of breast cancer was measured. The results showed an increase in breast cancer volume in both the treatment group and the control group but in the treatment group the volume of breast cancer was significantly smaller than the control group ($p < 0.01$). This shows that galing plant ethanol extract can slow the growth of breast cancer cells. Whereas the expression of p53 (*wild type*) in the treatment group was higher when compared to the control group and the normal group. expression of COX-2 protein, VEGF and *Cyclin D1* in the treatment group was lower when compared to the control group and the normal group.