

**UJI AKTIVITAS ANTIANGIOGENESIS KOMBINASI
5-FLUOROURASIL DAN CELECOXIB TERHADAP
MAKROSKOPIS PEMBULUH DARAH MEMBRAN
KORIOALANTOIS TELUR AYAM BEREMBRIO YANG
DIINDUKSI BEGF**



**I MADE DWI INDRA SUTAMA
2443012240**

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2015

**UJI AKTIVITAS ANTIANGIOGENESIS KOMBINASI
5-FLUOROURASIL DAN CELECOXIB TERHADAP
MAKROSKOPIS PEMBULUH DARAH MEMBRAN
KORIOALANTOIS TELUR AYAM BEREMBRIO YANG
DIINDUKSI BFGF**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata I
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

I MADE DWI INDRA SUTAMA

2443012240

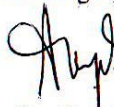
Telah disetujui pada tanggal 15 Desember 2015 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Dr. Iwan Sahrial Hamid., M.Si., drh
NIP. 196807131993031009

Pembimbing II,



Angelica K., M.Farm., Apt
NIK. 241.00.0441

Mengetahui,
Ketua Penguji



(Suryo Kuncorojakti, M.Vet., drh)
NIP. 198507012009121009

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya tidak menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Uji Aktivitas Antiangiogenesis Kombinasi 5-Fluorourasil dan Celecoxib terhadap Makroskopis Pembuluh Darah Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio yang Diinduksi bFGF** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 15 Desember 2015



I Made Dwi Indra Utama
2443012240

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 15 Desember 2015



I Made Dwi Indra Utama
2443012240

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANTIANGIOGENESIS KOMBINASI 5-FLUOROURASIL DAN CELECOXIB TERHADAP MAKROSKOPIS PEMBULUH DARAH MEMBRAN KORIOALANTOIS TELUR AYAM BEREMBRIO YANG DIINDUKSI bFGF

I MADE DWI INDRA SUTAMA
2443012240

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, mempunyai kemampuan untuk menginvasi dan bermetastasis. Kombinasi 5-fluorourasil yang digunakan dalam pengobatan berbagai kanker dan celecoxib yang dapat memperlambat proliferasi serta invasi sel kanker ini memiliki selektivitas yang lebih tinggi sehingga diharapkan selain meningkatkan efikasi dari agen kemoterapi utama juga menurunkan toksisitasnya terhadap jaringan normal. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan khasiat kombinasi 5-fluorourasil dan celecoxib dalam mengurangi jumlah pembentukan pembuluh darah secara makroskopis pada membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF. Pada penelitian ini dibuat 5 kelompok yaitu kelompok I (bFGF 60 ng dan pelarut tris HCl), kelompok II (pelarut tris HCl), kelompok III (bFGF 60 ng dan celecoxib 3 mg/kgBB), kelompok IV (bFGF 60 ng dan 5-fluorourasil 20 mg/kgBB) dan kelompok V (bFGF 60 ng dan kombinasi celecoxib 3 mg/kgBB dengan 5-fluorourasil 20 mg/kgBB). Telur ayam berembrio yang sudah diberi perlakuan dihitung jumlah pembuluh darah pada membran korioalantois secara makroskopis. Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan jumlah pembuluh darah baru di mana rerata jumlah pembuluh darah secara makroskopis pada kelompok I sebanyak $16,75 \pm 3,30$; kelompok II sebanyak $10,75 \pm 1,71$; kelompok III sebanyak $4,5 \pm 1,73$; kelompok IV sebanyak $3,5 \pm 1,29$ dan kelompok V sebanyak $4,75 \pm 2,63$. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi 5-fluorourasil dan celecoxib dapat mengurangi jumlah pembentukan pembuluh darah baru secara makroskopis pada membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF.

Kata kunci: Antiangiogenesis, 5-Fluorourasil, Celecoxib, Pembuluh Darah, Membran Korioalantois

ABSTRACT

ANTIANGIOGENIC ACTIVITY TEST COMBINATION OF 5-FLUOROURACIL AND CELECOXIB AGAINST MACROSCOPICALLY BLOOD VESSEL ON THE EMBRYONATED CHICKEN EGGS CHORIOALLANTOIC MEMBRANE INDUCED BY bFGF

I MADE DWI INDRA SUTAMA
2443012240

Cancer is an uncontrolled growth of cells, having the ability to invade and metastasize. The combination of 5-fluorouracil is used in the treatment of various cancers and celecoxib that could slow the proliferation and invasion of cancer cells has a higher selectivity which is expected in addition to increasing the efficacy of chemotherapeutic agents also decreasing the toxicity of the main normal tissues. The purpose of this study is to prove the efficacy of that combination in reducing the amount of blood vessel formation macroscopically on chorioallantoic membranes of embryonated chicken eggs induced by bFGF. This study consisted of 5 groups: group I (60 ng bFGF and solvent tris HCl), group II (solvent tris HCl), group III (60 ng bFGF and celecoxib 3 mg/kg), group IV (60 ng bFGF and 5- fluorouracil 20 mg/kg) and group V (60 ng bFGF and celecoxib combination of 3 mg/kg with 5-fluorouracil 20 mg/kg). Embryonated chicken eggs that have been treated counted the number of blood vessels in the membrane chorioallantoic macroscopically. These results indicated a decrease in the number of new blood vessels, where the average number of blood vessels macroscopically in group I was 16.75 ± 3.30 ; group II was 10.75 ± 1.71 ; group III was 4.5 ± 1.73 ; group IV by 3.5 ± 1.29 and group V by 4.75 ± 2.63 . Based on this study it can be concluded that the administration of the combination of 5-fluorouracil and celecoxib can reduce the amount of new blood vessel formation macroscopically on the chorioallantoic of embryonated chicken eggs membrane induced by bFGF.

Keywords: Antiangiogenic, 5-Fluorouracil, Celecoxib, Blood Vessel, Chorioallantoic Membrane.

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karuniaNya, sehingga skripsi dengan judul “**Uji Aktivitas Antiangiogenesis Kombinasi 5-Fluorourasil dan Celecoxib terhadap Makroskopis Pembuluh Darah Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio yang Diinduksi bFGF**” dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Ucapan terima kasih disampaikan kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Ida Sang Hyang Widhi Wasa yang telah menyertai dan melindungi dari awal hingga terselesaikannya naskah skripsi ini.
2. Bapak Komang Jingga Utama, Ibu Ni Wayan Sukawaniti dan kakak saya Putu Denny Juliana Sentana Putra serta seluruh keluarga yang sudah memberikan dukungan baik materil maupun moril serta semangat yang luar biasa sampai skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat pada waktunya.
3. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc. Ph.D., selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Martha Ervina, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk

menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

5. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt., selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dan juga selaku Penasehat Akademik yang telah memberikan semangat dan motivasi selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Dr. Iwan Sahrial Hamid, M.Si., drh., selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan dan pengarahan hingga terselesaikannya skripsi ini.
7. Angelica Kresnamurti, S.Si., M.Farm., Apt., selaku pembimbing dan juga Kepala Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyelesaian skripsi ini.
8. Suryo Kuncorojakti, M.Vet., drh., selaku ketua penguji dan Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt., selaku penguji yang telah memberikan masukan dan saran untuk penyelesaian skripsi ini.
9. Seluruh dosen pengajar Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membagikan banyak sekali ilmu pengetahuan serta memberikan pendidikan yang sangat berharga.
10. Staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan dukungan dan bantuan untuk keberlangsungan kegiatan pembelajaran.
11. Bapak Anang, Bapak Antok dan Bapak Dwi selaku laboran yang telah membantu dalam peminjaman alat dan pengerjaan skripsi ini.
12. Teman-teman seperjuangan skripsi “Angiogenesis *Team*” yang terdiri dari Maria Celerina Ese, Frisna Sihombing dan Maria Devian

Rismadayanti yang sudah berjuang bersama-sama untuk menyelesaikan skripsi ini.

13. Teman-teman seperjuangan kuliah “*The Rempongz*” yang terdiri dari Apriana Bukarim, Angga Mardiansa, Ruswita Novitasari, Carolina M.S. Naur, Stevanus B.B.T., Chatryne Putri Sinaga, Elisabeth Wulandari, Uka Kurnia Cakrawala, Ingrid Valentina, Martha Tiffania L.B., I Putu Wahyu Pradipta, Olivia P.M. Tanamal, Maria Fenni Kioek dan Morisia H.W.
14. Teman-teman Ormawa Fakultas Farmasi, Cantate Domino *Choir* dan BPMU Periode 2015/2016 yang sudah memberikan dukungan sampai terselesaikannya skripsi ini.
15. Sahabat-sahabat saya, Angga Kusuma Pramandita Willem, Gusti Agung Widya Paramesthi dan Kadek Sulistya Dwi Lestari yang selalu memberikan dukungan dan semangat dari jauh.
16. Semua pihak yang telah membantu dalam pengerjaan skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan dan menyusun suatu karya ilmiah, maka skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi kepentingan masyarakat.

Surabaya, Desember 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Hipotesis Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Tinjauan tentang 5-Fluorourasil	5
2.2. Tinjauan tentang Celecoxib	8
2.3. <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i> (bFGF)	9
2.4. Mekanisme Angiogenesis	10
2.5. Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio Sebagai Model Angiogenesis	12

BAB III METODE PENELITIAN	15
3.1. Tempat dan Waktu Penelitian	15
3.2. Materi Penelitian	15
3.2.1. Bahan Penelitian	15
3.2.2. Alat Penelitian	15
3.3. Metode Penelitian	16
3.3.1. Pembuatan Induktor Angiogenesis dengan bFGF	16
3.3.2. Pembuatan Larutan Uji	16
3.3.2.1. Pembuatan Larutan Uji 5-Fluorourasil	16
3.3.2.2. Pembuatan Larutan Uji Celecoxib	16
3.3.3. Uji Daya Hambat terhadap Angiogenesis	17
3.3.3.1. Persiapan Subyek Uji	17
3.3.3.2. Implantasi Bahan Uji ke dalam Telur	17
3.3.4. Pengamatan Makroskopis Respon Angiogenesis Kelompok Kontrol dan Uji	18
3.4. Variabel Penelitian	19
3.5. Jenis dan Rancangan Penelitian	19
3.6. Analisis Data	20
3.7. Skema Alur Penelitian	23

BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	25
	4.1. Hasil Penelitian	25
	4.2. Pembahasan	29
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	34
	5.1. Kesimpulan	34
	5.2. Saran	34
	DAFTAR PUSTAKA	35
	LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Pengamatan Angiogenesis Secara Makroskopis	21
4.1 Rata-Rata Jumlah Pembuluh Darah Secara Makroskopis pada Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio Akibat Pemberian 5-Fluorourasil Dosis Tunggal, Celecoxib Dosis Tunggal serta Kombinasi 5-Fluorourasil dan Celecoxib	27
4.2 Penurunan Persentase Pembuluh Darah Secara Makroskopis pada Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio Akibat Pemberian 5-Fluorourasil Dosis Tunggal, Celecoxib Dosis Tunggal serta Kombinasi 5-Fluorourasil dan Celecoxib	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Mekanisme Angiogenesis	11
2.2 Pengamatan Makroskopis Respon Angiogenesis pada Membran Korioalantois	13
3.1 Skema Alur Penelitian	23
4.1 Pengamatan Secara Makroskopis Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio pada Pemberian Kombinasi 5-Fluorourasil dan Celecoxib	25
4.2 Diagram Rerata Jumlah Pembuluh Darah Secara Makroskopis pada Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio Akibat Pemberian 5-Fluorourasil Dosis Tunggal, Celecoxib Dosis Tunggal serta Kombinasi 5- Fluorourasil dan Celecoxib	27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. Pengamatan Angiogenesis Secara Makroskopis	40
B. Analisis Statistik Penghitungan Jumlah Pembuluh Darah	
Membran Korioalantois Secara Makroskopis	42
C. Dokumentasi Kegiatan Penelitian	48
D. Surat Keterangan Identifikasi	50

SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

Singkatan

bFGF	= basic Fibroblast Growth Factor
CAM	= Chorioallantoic Membrane
COX-1	= Cyclooxygenase-1
COX-2	= Cyclooxygenase-2
DMSO	= Dimethyl Sulfoxide
DNA	= Deoxyribonucleic Acid
DPD	= Dihydropyrimidine Dehydrogenase
DTTP	= Deoksitimidin Triphosphate
ECM	= Extra Cellular Matrix
FdUDP	= Fluorodeoxyuridine Diphosphate
FdUMP	= Fluorodeoxyuridine Monophosphate
FdUTP	= Fluorodeoxyuridine Triphosphate
FGF	= Fibroblast Growth Factor
FUDP	= Fluorouridine Diphosphate
FUMP	= Fluorouridine Monophosphate
FUR	= Fluorouridine
FUTP	= Fluorouridine Triphosphate
HCl	= Hidrogen Clorida
HIF	= Hypoxia Inducible Factor
L	= Liter
NSAID	= Non-Steroid Anti-Inflamasi Drug
OPRT	= Orotate Phosphoribosyl Transferase
PDGF	= Platelet Derived Growth Factor
RNA	= Ribonucleic Acid

RR	= Ribonucleotide Reductase
TAB	= Telur Ayam Berembrio
TGF- β	= Transforming Growth Factor Beta
TK	= Thymidine Kinase
TNF- α	= Tumor Necrosis Factor Alfa
TS	= Timidilat Sintetase
UK	= Uridine Kinase
UP	= Uridine Phosphorylase
VEGF	= Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	= World Health Organization
μg	= Mikro Gram
μl	= Mikro Liter
ng	= Nano Gram