

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



CELERINA ESE

2443012056

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2016

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

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH :

CELERINA ESE

2443012056

Telah disetujui pada tanggal 17 Desember 2015 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



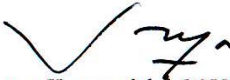
Dr. Iwan Sahrial H, M.Si., drh
NIP. 196807131993031009

Pembimbing II,



Angelica K., S.si., 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 menyetujui skripsi/karya ilmiah saya dengan judul : **Uji Aktivitas Antiangiogenesis Kombinasi Celecoxib dan 5-Fluorourasil Terhadap Sel Pmn Pembuluh Darah Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio Yang Diinduksi bFGF** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika 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, 27 November 2015



Celerina Ese
2443012056

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, 27 November 2015



Celerina Ese
2443012056

Uji Aktivitas Antiangiogenesis Kombinasi Celecoxib dan 5-Fluorourasil terhadap Sel PMN Pembuluh Darah Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio yang Diinduksi bFGF

Celerina Ese^a, Iwan Sahrial Hamid^a, Angelica Kresnamurti^a
Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

ABSTRAK

Angiogenesis merupakan peristiwa kompleks yang bergantung pada interaksi matriks ekstraselular sebagai mediator yang menstimulasi migrasi dan proliferasi sel. Fase terawal angiogenesis lebih melibatkan migrasi sel daripada pembelahan sel. Pembuluh darah kapiler utuh atau yang baru saja mengalami peradangan akan distimulasi oleh faktor angiogenik (bFGF) sehingga terjadi migrasi sel endotel kapiler menuju tempat peradangan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi *Celecoxib* dan *5-Fluorouracil* terhadap jumlah sel PMN pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) yang diinduksi oleh bFGF. Penelitian ini menggunakan 25 butir telur ayam berembrio (TAB) yang terbagi dalam lima kelompok perlakuan, terdiri dari kelompok I: merupakan kelompok kontrol positif dengan bFGF, kelompok II: merupakan kelompok kontrol negatif dengan pelarut Tris-HCl, kelompok III: merupakan kelompok perlakuan I dengan bFGF dan *Celecoxib*, kelompok IV: merupakan kelompok perlakuan II dengan bFGF dan *5-Fluorouracil*, dan kelompok V: merupakan kelompok perlakuan III dengan bFGF, *Celecoxib*, dan *5-Fluorouracil*. Semua bahan uji diinokulasikan pada TAB melalui media *paper disc*. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa rerata jumlah sel PMN tertinggi terdapat pada kelompok K I yaitu sebesar $14,00 \pm 4,32$. Kelompok K II menunjukkan rerata jumlah sel PMN yaitu sebesar $5,25 \pm 2,22$. Kelompok K III menunjukkan rerata jumlah sel PMN yaitu sebesar $6,50 \pm 2,38$. Kelompok K IV menunjukkan rerata jumlah sel PMN yaitu sebesar $5,67 \pm 2,08$. Kelompok K V menunjukkan rerata jumlah sel PMN yaitu sebesar $4,33 \pm 4,16$. Data diatas menunjukkan bahwa pada kelompok K III, IV, dan V memberikan hasil yang berbeda bermakna terhadap kelompok K I. Simpulannya adalah pemberian kombinasi *Celecoxib* dan *5-Fluorouracil* dapat menurunkan jumlah sel PMN pada histopatologi membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi dengan bFGF.

Kata Kunci : Angiogenesis, bFGF, Sel PMN, Membran Korioalantois, *Paper Disc*.

Antiangiogenesis Activity Test of Combination of Celecoxib and 5-Fluorouracil against PMN Cell of Chorio Allantoic Membrane of BFGF-Induced Embryonated Chicken Eggs

Celerina Ese ^a, Iwan Sahrial Hamid ^a, Angelica Kresnamurti ^a
Faculty of Pharmacy Widya Mandala Catholic University Surabaya
Faculty Of Veterinary Medicine Airlangga University

ABSTRACT

Angiogenesis is a complex event that is dependent on extracellular matrix interactions as a mediator that stimulates cell migration and proliferation. The early stages of angiogenesis further involve cell migration rather than cell division. Capillary blood vessels intact or who have recently experienced inflammation stimulated by the angiogenic factor (bFGF) resulting in capillary endothelial cell migration toward the inflammation. The purpose of this study was to determine the effect of the combination of Celecoxib and 5-Fluorouracil on the number of PMN cell chorio allantoic membrane (CAM) induced by bFGF. The study was conducted in an effort to prevent the growth of cancer. This study uses 25 embryonated chicken eggs (TAB) divided into five treatment groups, consisting of Group I: was a positive control group with bFGF, group II: was a negative control group with a solvent Tris-HCl, group III: was a first group treatment with bFGF and Celecoxib, group IV: was a second group treatment with bFGF and 5-Fluorouracil, and group V: was a third treatment group with bFGF, Celecoxib, and 5-fluorouracil. All of the test material was inoculated on TAB through paper disc. Results from this study showed that the average number of PMN cells was highest in the group of K I in the amount of 14.00 ± 4.32 . Group K II shows the mean number of PMN cells that is equal to 5.25 ± 2.22 . Group K III shows the mean number of PMN cells that is equal to 6.50 ± 2.38 . Group K IV shows the mean number of PMN cells that is equal to 5.67 ± 2.08 . K V group shows the mean number of PMN cells is 4.33 ± 4.16 . The above data shows that the K group III, IV, and V give significantly different results against the group K I. The conclusion is that the administration of a combination of Celecoxib and 5-Fluorouracil can lower the number of PMN cells.

Key words : bFGF, PMN cells, Chorio Allantoic Membrane, Paper Disc.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **Uji Aktivitas Antiangiogenesis Kombinasi Celecoxib dan 5-Fluorourasil Terhadap Sel Pmn 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.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini :

1. Tuhan Yesus dan Bunda Maria, terima kasih atas segala rahmat dan karunia yang telah diberikan kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan tepat waktu.
2. Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya Kuncoro Foe, Ph.D., G. Dip. Sc., Drs., Apt atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Strata 1 di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M.Si. dan Angelica Kresnamurti, S.Si., M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing, terima kasih atas segala saran dan bimbingan yang senantiasa diberikan kepada penulis hingga skripsi ini terselesaikan.

5. Suryo Kuncorojakti, M.Vet., drh. dan Elisabeth Kasih, M.Farm-Klin., Apt. selaku dosen penguji skripsi, terima kasih atas segala saran dan kritik yang diberikan kepada penulis demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Liliek Suyatmiatun, MS. Dra., Apt. selaku dosen wali dan juga seluruh dosen beserta jajaran staf Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dan membekali ilmu selama mengikuti pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Mami, Papi, Om, Tante, Kakek, Nenek, dan Adik, serta segenap keluarga besar yang telah memberikan cinta kasih, doa, dan dukungan untuk menyelesaikan skripsi ini.
8. Andreas Aditha Pramana, S.Kom, terima kasih atas segala bentuk dukungan semangat dan kasih sayang kepada penulis.
9. Rekan Penelitian : I Made Dwi Indra Utama, Maria Devian Risma, Frisna Sihombing yang telah bersama-sama mengerjakan penelitian ini dengan sebaik mungkin.
10. Sahabat Penulis : Luluk, Lea, Evelyn, Cindy, Yola, Angga, Chrisantus, Desy, Dewi, Olin, Kiki, Mia, Monica, Nunun, Steven, Oca, Tika, Ardian, Ivana, Laili, Yessy, Yondik, Septi, Bertha, Sofi, Citra, Nungki, Caca, Floren, Lili, Yoanita, Mas Vidi, Shanty, Michele, teman-teman kos Dinoyo Tangsi 3 no. 4, teman-teman SMAK Penabur Harapan Indah dan seluruh teman angkatan 2012 Fakultas Farmasi yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas segala bantuan, dukungan, serta kerjasama yang telah diberikan.
11. RD. Yohanes Rudi Anada dan Stevanus Bagus Purboyo, terima kasih atas segala bentuk doa dan dukungan semangat kepada penulis.

12. Teman-teman Jaringan Aktivistis Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, terima kasih atas segala bentuk dukungan semangat kepada penulis.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 27 November 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	7
1.3. Tujuan Penelitian	7
1.4. Hipotesis Penelitian	7
1.5. Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Tinjauan tentang Kanker	8
2.2. Tinjauan tentang Angiogenesis	11
2.3. Hubungan Angiogenesis dan Pertumbuhan Kanker	14
2.4. Obat Antikanker	15
2.4.1. Tinjauan tentang Celecoxib	17
2.4.2. Tinjauan tentang 5-Fluorouracil	19
2.5. Bahan Penginduksi Kanker	21
2.5.1. Fibroblast Growth Factor (FGF)	21
2.5.2. Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF)	23

2.5.3. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	24
2.5.4. Angiopoetin	27
2.6. Model Angiogenesis	28
2.6.1. Telur Ayam Berembrio (TAB)	28
2.6.2. Membran Korioalantois	29
2.7. Tinjauan tentang Sel Darah	33
2.7.1. Sel Polimorfonuklear (PMN)	34
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	38
3.1. Bahan dan Materi Penelitian	38
3.1.1. Bahan Penelitian	38
3.1.1.1. TAB (Telur Ayam Berembrio)	38
3.1.1.2. Induktor Angiogenesis	38
3.1.1.3. Bahan Kimia	38
3.1.1.4. Bahan Uji	38
3.1.2. Alat Penelitian	39
3.2. Metode Penelitian	39
3.2.1. Pembuatan Induktor Angiogenesis dengan BFGF	39
3.2.2. Pembuatan Larutan Uji	40
3.2.2.1. Pembuatan Larutan Uji Celecoxib	40
3.2.2.2. Pembuatan Larutan Uji 5-Fluorourasil	40
3.2.3. Uji Antiangiogenesis	40
3.2.3.1. Persiapan Peralatan	40
3.2.3.2. Persiapan Subyek Uji Telur Ayam Berembrio	41
3.2.3.3. Implantasi Larutan Uji ke dalam Telur	41
3.2.3.4. Pembuatan Sediaan Histopatologi Metode HE	43
3.2.3.5. Perhitungan Jumlah Sel PMN	44
3.3. Rancangan Penelitian	44
3.4. Variabel yang Diamati	46
3.5. Jenis dan Rancangan Penelitian	46
3.6. Analisis Data	47
3.7. Tempat Penelitian	48
3.8. Skema Penelitian	49

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	50
4.1. Perhitungan Jumlah Sel PMN pada Tiap Perlakuan	50
4.2. Pembahasan	55
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	58
5.1. Kesimpulan	58
5.2. Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	66

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1. Tahap-tahap Proses Angiogenesis	13
2.2. Angiogenesis pada kanker	15
2.3. Struktur <i>Celecoxib</i>	17
2.4. Struktur 5-FU	19
2.5. Struktur Protein Faktor Angiogenik, TGF- β	22
2.6. Struktur Protein Faktor Angiogenik, bFGF	23
2.7. Struktur Protein Faktor Angiogenik, VEGF	25
2.8. Pengikatan VEGF pada VEGFR-2	26
2.9. Struktur Protein Faktor Angiogenik, angiopoetin-2	27
2.10. Pengamatan makroskopis respon angiogenesis pada CAM	31
2.11. Neutrofil Polimorfonuklear	35
2.12. Eosinofil Polimorfonuklear	36
2.13. Basofil Polimorfonuklear	37
3.1. Skema penelitian	49
5.1. Diagram batang efek Kombinasi <i>Celecoxib</i> dan <i>5-Fluorouracil</i> terhadap Jumlah Sel PMN pada Tiap Perlakuan	52
5.2. Hasil Pengamatan sel PMN	54

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1. Rancangan hasil penelitian berupa jumlah sel PMN.....	46
5.1. Uji Homogenitas Tiap Perlakuan.....	50
5.1. Efek Kombinasi <i>Celecoxib</i> dan <i>5-Fluorouracil</i> terhadap Rerata Jumlah Sel PMN Pada Tiap Perlakuan	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil Pengamatan Perhitungan Jumlah Sel PMN pada Preparat Histopatologi HE.....	66
2. Output Statistik Perhitungan Data Jumlah Sel PMN.....	67
3. Dokumentasi Alat dan Bahan.....	71
4. Dokumentasi Kegiatan	74

SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

AINS	= Anti inflamasi non steroid
ANOVA	= Analisis of Varians
bFGF	= basic Fibroblast Growth Factor
CAM	= Chorioallantoic Membrane
COX-1	= Cyclooxygenase-1/Siklooksigenase-1
COX-2	= Cyclooxygenase-2/Siklooksigenase-2
CYP	= Sitokrom P450
Depkes	= Departemen Kesehatan
DMSO	= Dimethyl Sulfoxide
DNA	= Deoxyribonucleic Acid
EC	= Endothelial Cell
ECM	= Extra Cellular Matrix
EGF	= Epidermal Growth Factor
FGF	= Fibroblast Growth Factor
FGF-2	= Fibroblast Growth Factor-2
5-FU	= 5-Fluorouracil/5-Fluorourasil
HE	= Hematoksilin dan Eosin
IL-1 β	= Interleukin-1 β
NSAID	= Non-Steroid Anti-Inflamasi Drug
PDGF	= Platelet Derived Growth Factor
PG	= Prostaglandin
PLGF	= Placental Growth Factor
PMN	= Polimorfonuklear
TAB	= Telur Ayam Berembrio
TGF	= Transforming Growth Factor
TNF- α	= Tumor Necrosis Factor

TGF- β	= Transforming Growth Factor Beta
VEGF	= Vascular Endothelial Growth Factor
VPF	= Vascular Permeability Factor
WHO	= World Health Organization
μg	= Mikro Gram
μl	= Mikro Liter
ng	= Nano Gram

