

**AKTIFITAS ANTIANGIOGENESIS KOMBINASI 5-FLUOROURACIL DAN
CELECOXIB TERHADAP HETEROFIL DAN LIMFOSIT PEMBULUH
DARAH MEMBRAN KORIOALANTOIS TELUR AYAM
BEREMBRIO YANG DIINDUKSI BFGF**



FRISNA SIHOMBING

2443012242

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2016

**AKTIFITAS ANTIANGIOGENESIS KOMBINASI 5-FLUOROURACIL DAN
CELECOXIB TERHADAP HETEROFIL DAN LIMFOSIT 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:

FRISNA SIHOMBING

2443012242

Telah disetujui pada tanggal 15 Desember 2015 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Dr. Iwan Sahrial H., M.Si., drh
NIP. 196807131992031009

Pembimbing II,



Angelica K. M. Farm., Apt
NIK. 241.00.0437

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 : **Aktivitas Antiangiogenesis Kombinasi 5-Fluorouracil dan Celecoxib Terhadap Heterofil dan Limfosit 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, 16 Februari 2016



Frisna Sihombing

2443012242

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 plagiatisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 16 Februari 2016



Frisna Sihombing

2443012242

ABSTRAK

AKTIFITAS ANTIANGIOGENESIS KOMBINASI 5-FLUOROURACIL DAN CELECOXIB TERHADAP HETEROFIL DAN LIMFOSIT PEMBULUH DARAH MEMBRAN KORIOALANTOIS TELUR AYAM BEREMBRIO YANG DIINDUKSI BFGF

Frisna Sihombing

2443012242

Kanker merupakan penyakit yang mempunyai angka kematian tertinggi. Obat yang dapat menghambat penyebaran kanker untuk efek antiangiogenesis adalah 5-Fluorouracil dan Celecoxib. Penelitian ini bertujuan melihat pengaruh kombinasi obat tersebut terhadap penurunan jumlah heterofil dan limfosit. Subjek uji penelitian ini adalah Telur Ayam Berembrio Spesific Pathogen Free (SPF) umur sembilan hari. Analisis Data yang digunakan ialah dengan *One-Way ANOVA (Analysis of Varians)* dan untuk mengetahui perbedaan rerata antarperlakuan dilakukan dengan *post-hoc test Duncan test* dengan taraf kepercayaan 95% atau signifikan pada $p \leq 0,05$. Penelitian ini dibagi menjadi lima kelompok yaitu kelompok kontrol positif (BFGF 60 μg), kelompok kontrol negatif (Tris-HCL), kelompok perlakuan I (BFGF 60 μg + Celecoxib), kelompok perlakuan II (BFGF 60 μg + 5-Fluorouracil), kelompok perlakuan III (BFGF 60 μg + Kombinasi 5-Fluorouracil dan Celecoxib). Hasil didapat pada heterofil tertinggi terdapat pada kelompok K I yaitu sebesar $24,75 \pm 17,076$. Kelompok K II yaitu sebesar $18,25 \pm 6,602$. Kelompok K III sebesar $19,80 \pm 8,585$. Kelompok K IV $8,00 \pm 5,657$. Kelompok K V yaitu sebesar $10,00 \pm 2,828$. Hasil tertinggi pada limfosit terdapat pada kelompok K I yaitu sebesar $25,40 \pm 2,408$. Kelompok K II yaitu sebesar $18,25 \pm 3,304$. Kelompok K III sebesar $19,80 \pm 1,304$. Kelompok K IV $12,00 \pm 2,646$. Kelompok K V yaitu sebesar $12,50 \pm 3,416$. Data diatas menunjukkan bahwa pada kelompok K III, memberikan hasil yang berbeda bermakna terhadap kelompok K I. Simpulannya adalah pemberian kombinasi Celecoxib dan 5-Fluorouracil tidak dapat menurunkan jumlah sel heterofil dan limfosit pada histopatologi membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi dengan BFGF.

Kata kata kunci : Kanker, 5- Fluorouracil dan Celecoxib, Heterofil dan Limfosit .

ABSTRACT

ANTIANGIOGENESIS ACTIVITY OF THE COMBINATION 5 – FLUOROURACIL AND CELECOXIB AGAINST HETEROPHILE AND LYMPHOCYTES BLOOD VESSELS CHORIOALANTOIC MEMBRANE EMBRYONATED CHICKEN EGG INDUCED BY BFGF

Frisna Sihombing

2443012242

Cancer is disease that has the highest mortality. One drug that is believed to have effect of cancer blocking is 5- Fluorouracil and Celecoxib. This study aims to look at the combined effect of the drug by the decreasing the number of heterophile and lymphocyte cells. Test subject of this study are 9 days old Specific Pathogen Free (SPF) embryonated chicken eggs. Data analyzed by *One-Way ANOVA (Analysis of Varians)* and then post hoc test Duncan Test to know different means each treatment with trust degree 95 % significant value If $P < 0,05$. This Study divided into five groups positif control (BFGF 60 μg), negatif control (Tris-HCL), the treatment group I (BFGF 60 μg + Celecoxib), the treatment group II (BFGF 60 μg +5-*Fluorouracil*), the treatment group III (BFGF 60 μg + combination 5-*Fluorouracil* dan Celecoxib) . Results from this study showed that the average number of heterophiles cells was highest in the group of K I in the amount of $24,75 \pm 17,076$. Group K II that is equal to $18,25 \pm 6,602$. Group K III shows the mean number that is equal to $19,80 \pm 8,585$. Group K IV that is equal to $8,00 \pm 5,657$. K V is $10,00 \pm 2,828$. Results from this study showed that the average number of lymphocytes cells was highest in the group of K I in the amount of $25,40 \pm 2,408$. Group K II that is equal to $18,25 \pm 3,304$. Group K III shows the mean number that is equal to $19,80 \pm 1,304$. Group K IV that is equal to $12,00 \pm 2,646$. K V is $12,50 \pm 3,416$ The above data shows that the K group III give significantly different results against the group K I. The conclusion is that the administration of a combination of Celecoxib and 5-*Fluorouracil* can not lower the number of heterophiles and lymphocytes cells.

Keywords : Cancer, 5- *Fluorouracil* and Celecoxib, Heterophile and Lymphocytes.

KATA PENGANTAR

Puji Syukur atas berkat dan rahmat yang dikaruniakan Tuhan Yang Maha Esa **Aktivitas Antiangiogenesis Kombinasi 5-Fluorouracil dan Celecoxib Terhadap Heterofil dan Limfosit Pembuluh Darah Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio Yang Diinduksi BFGF** dapat terselesaikan dengan baik. Penyusunan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi persyaratan 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, kepada :

1. Tuhan Yesus Kristus atas berkat dan karunia-Nya yang luar biasa sehingga naskah skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
2. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., Apt selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas kesempatan yang telah diberikan untuk bisa menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya;
3. Martha Ervina, M.Si., Apt selaku Dekan dan Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt selaku Ketua Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini;
4. Dr. Iwan Sahrial Hamid, M.Si., drh dan Angelica Kresnamurti, M.Farm., Apt selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, arahan, dan semangat hingga terselesaikan skripsi ini;

5. Suryo Kuncorojakti, M.Vet.,drh dan Elisabeth Kasih, M.Farm-Klin., Apt selaku tim penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan demi perbaikan naskah skripsi ini;
6. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt selaku penasehat akademik yang telah banyak memberikan nasehat, bimbingan dan arahan selama menuntut ilmu dibangku perkuliahan;
7. Seluruh Dosen Pengajar Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah mendidik selama menuntut ilmu dibangku perkuliahan;
8. Seluruh staf laboratorium khususnya Staf Laboratorium Biomedik, Laboratorium Penelitian, Laboratorium Mikrobiologi-Virologi, Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Steril Fakultas Farmasi, Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya yang telah membantu dalam penelitian ini;
9. Orang tua penulis, Ayah P.Sihombing dan Ibu Dermauli Saragih, Adik Desiana Sihombing dan Deos Luther Sihombing yang telah mendoakan dan memberi dukungan moril maupun material serta semangat dalam kuliah sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini;
10. Rekan-Rekan satu tim kelompok Angiogenesis I Made Dwi Indra Utama, Celerina Ese dan Maria Devian ,serta semua teman teman angkatan 2012 yang penulis tidak dapat sebutkan satu persatu, rekan-rekan Student Staff Perpustakaan serta UKM VI Unkesma, terima kasih atas kebersamaan, dukungan dan semangat selama penyusunan skripsi ini dan dalam menuntut ilmu Strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya;

11. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini;

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan serta pustaka yang ditinjau, penulis menyadari banyak kekurangan dalam skripsi ini. Akhir kata penulis mengharapkan penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Surabaya, 1 Desember 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN	x
SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.4. Hipotesis Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Tinjauan tentang Kanker	7
2.2. Tinjauan tentang Angiogenesis	7
2.3. Obat Antikanker	9
2.4.1. Tinjauan tentang Celecoxib	10
2.4.2. Tinjauan tentang 5-Fluorouracil	11
2.5. Bahan Penginduksi Kanker	11
2.5.1. Fibroblast Growth Factor (FGF)	11
2.5.2. Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF)	11
2.5.3. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	11
2.6. Model Angiogenesis	14
2.6.1. Hubungan Limfosit dengan heterofil	14
2.6.2. Hubungan Antiangiogenesis Dengan kanker	29

BAB III METODOLOGI PENELITIAN	20
3.1. Bahan dan Materi Penelitian	20
3.1.1. Bahan Penelitian	20
3.1.1.1. TAB (Telur Ayam Berembrio)	20
3.1.1.2. Induktor Angiogenesis	20
3.1.1.3. Bahan Kimia	20
3.1.1.4. Bahan Uji	20
3.1.2. Alat Penelitian	21
3.2. Metode Penelitian	21
3.2.1. Pembuatan Induktor Angiogenesis dengan BFGF	22
3.2.2. Pembuatan Larutan Uji	22
3.2.2.1. Pembuatan Larutan Uji Celecoxib	22
3.2.2.2. Pembuatan Larutan Uji 5-Fluorourasil	22
3.2.3. Uji Antiangiogenesis	23
3.2.3.1. Persiapan Peralatan	23
3.2.3.2. Persiapan Subyek Uji Telur Ayam Berembrio	23
3.2.3.3. Implantasi Larutan Uji ke dalam Telur	23
3.2.3.4. Pembuatan Sediaan Histopatologi Metode HE	24
3.2.3.5. Perhitungan Jumlah Sel Heterofil	24
3.3. Rancangan Penelitian	27
3.4. Variabel yang Diamati	27
3.5. Jenis dan Rancangan Penelitian	27
3.6. Analisis Data	28
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	 32
4.1. Perhitungan Jumlah Sel Heterofil pada Tiap Perlakuan	33
4.2. Perhitungan Jumlah sel limfosit pada tiap perlakuan.....	35
4.3. Pembahasan	36

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	41
5.1. Kesimpulan	41
5.2. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	45

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

1. Hasil Pengamatan Perhitungan Jumlah Sel Heterofil pada Preparat Histopatologi HE	45
2. Hasil Pengamatan Perhitungan Jumlah Sel Limfosit pada Preparat Histopatologi Giemsa.....	46
3. Output Statistik Perhitungan Data Jumlah Sel Heterofil	47
4. Output Statistik Perhitungan Data Jumlah Sel Limfosit.....	50
5. Dokumentasi Alat dan Bahan	51
6. Dokumentasi Kegiatan.....	54

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