

**EFEK TERAPI KOMBINASI KURKUMIN DAN VITAMIN E TERHADAP
EKSPRESI INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN CYCLOOXYGENASE-2
(COX-2) PADA OVARIUM TIKUS (*rattus norvegicus*) MODEL
KANKER MAMMAE HASIL INDUKSI DMBA
(7,12 dimethyl benz (α) anthracene)**

SKRIPSI

Oleh :

PUTRI DEWI

105130100111016



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2017**

**EFEK TERAPI KOMBINASI KURKUMIN DAN VITAMIN E TERHADAP
EKSPRESI INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN CYCLOOXYGENASE-2
(COX-2) PADA OVARIUM TIKUS (*rattus norvegicus*) MODEL
KANKER MAMMAE HASIL INDUKSI DMBA
(7,12 dimethyl benz (α) anthracene)**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan

Oleh :

PUTRI DEWI

105130100111016



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2017

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**EFEK TERAPI KOMBINASI KURKUMIN DAN
VITAMIN E TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-1 (IL-1)
DAN CYCLOOXSIGENASE-2 (COX-2) PADA OVARIUM
TIKUS (*Rattus norvegicus*) MODEL KANKER
MAMMAE HASIL INDUKSI DMBA
(7,12 dimethyl benz (α) anthracene)**

Oleh :
PUTRI DEWI
NIM. 105130100111016

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada tanggal 11 Desember 2017
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan

Pembimbing I

Pembimbing II

Dra. Anna Roosdiana M.App.Sc
NIP. 195807111992032002

drh. Dyah Ayu Oktavianie AP.M.Biotech
NIP. 19841026 200812 2 004

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Brawijaya

Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES
NIP. 19600903 198802 2 001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Putri Dewi
NIM : 105130100111016
Program Studi : Pendidikan Dokter Hewan
Penulis Skripsi berjudul :

EFEK TERAPI KOMBINASI KURKUMIN DAN VITAMIN E TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-1 (IL-1) DAN CYCLOOXSIGENASE-2 (COX-2) PADA OVARIUM TIKUS (*Rattus norvegicus*) MODEL KANKER MAMMAE HASIL INDUKSI DMBA (7,12 dimethyl benz (α) anthracene)

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila dikemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 11 Desember 2017
Yang menyatakan,

Putri Dewi
NIM. 105130100111016

**Efek Terapi Kombinasi Kurkumin dan Vitamin E Terhadap Ekspresi
Interleukin-1 (IL-1) dan Cyclooxygenase-2 (COX-2)
Pada Ovarium Tikus (*Rattus norvegicus*)
Model Kanker Mammae Hasil Induksi DMBA
(7,12 dimethyl benz (α) anthracene)**

Abstrak

Kanker mammae merupakan suatu kelompok neoplasma ganas yang menyerang jaringan epitel payudara yang dapat dipicu oleh agen karsinogenik DMBA (*dimethyl benz(α) anthracene*). Kanker mammae akibat induksi DMBA mempunyai kemungkinan untuk menyebar ke organ lain seperti ovarium. Peningkatan jumlah ROS secara sistemik dapat menimbulkan kondisi stress oksidatif pada ovarium, hal ini memicu makrofag untuk mengaktivasi sitokin proinflamatori, yaitu IL-1 dan COX-2 untuk menimbulkan reaksi inflamasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek terapi kombinasi kurkumin dengan vitamin E dalam menurunkan ekspresi IL-1 dan COX-2 pada ovarium tikus model kanker mammae yang diinduksi oleh DMBA. Pembuatan hewan model kanker mammae dilakukan dengan induksi DMBA dosis 10 mg/kg BB dan estrogen dosis 20.000 IU/kg BB. Penelitian ini dibagi dalam 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), perlakuan satu (P1) terapi dengan kurkumin 48mg/kg BB dan vitamin E 300 IU/ekor, perlakuan dua (P2) dosis 72mg/kg BB dan 200 IU/ekor, dan perlakuan tiga (P3) dosis 108mg/kg BB dan 100 IU/ekor. Ekspresi IL-1 dan COX-2 diamati dengan Imunohistokimia. Analisis data dilakukan dengan uji ANOVA, karena terdapat perbedaan nyata hasil antar perlakuan, maka dilakukan uji Tukey ($\alpha < 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan terapi kombinasi kurkumin dan vitamin E pada tikus kanker mammae mampu menurunkan ekspresi IL-1 sebesar 60% dan COX-2 sebesar 43% secara signifikan dengan dosis efektif kurkumin 108 mg/kg BB dan vitamin E 100 IU/ekor.

Kata kunci : Kanker Mammae, Ovarium, DMBA, IL-1, COX-2, Kurkumin, Vitamin E

**The Effect of a Combination of Curcumin and Vitamin E on
The Expression of Interleukin-1 and Cyclooxygenase-2
on Ovaries of Rat (*Rattus norvegicus*)
Mammary Cancer Model Induced by DMBA
(7,12 Dimethyl benz (α) anthracene)**

Abstract

Mammary cancer is a group of malignant neoplasms that attack the breast epithelial tissue that can be triggered by DMBA carcinogenic agents (dimethyl benz (α) anthracene). Mammary cancer due to DMBA induction has the possibility to spread to other organs such as ovaries. A systemic increase in ROS may cause oxidative stress conditions in the ovaries, which triggers macrophages to activate proinflammatory cytokines, IL-1 and COX-2 to induce an inflammatory reaction. The purpose of this study was to determine the effect of combination therapy of curcumin with vitamin E in reducing expression of IL-1 and COX-2 in rats mammary cancer model resulted from DMBA-induced mammary cancer. The development of mammary cancer animal model was performed by DMBA induction dose of 10 mg / kg BW and estrogen dose of 20.000 IU / kg BW. The study was divided into 5 treatment groups, negative control group (KN), positive control (KP), first treatment (P1) with therapy curcumin of 48 mg/kg BW and vitamin E of 300 IU / rat, second treatment (P2) of 72 mg/kg BW and 200 IU/rat, and third treatment (P3) with doses of 108mg/kg BW and 100 IU/rat. Expressions of IL-1 and COX-2 were observed with Immunohistochemistry. Data analysis was done by ANOVA test, since there was significant difference between treatment result, Tukey test ($\alpha < 0,05$) was done. The results of the combination group study of curcumin and vitamin E in mammary rats reduced the expression of IL-1 by 60% and COX-2 by 43% significantly with effective dose curcumin of 108 mg/kg BW and vitamin E of 100 IU/rat.

Keywords: Mammary cancer, Ovaries, DMBA, IL-1, COX-2, Curcumin, Vitamin E.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Efek Terapi Kombinasi Kurkumin dan Vitamin E Terhadap Ekspresi Interleukin-1 (IL-1) dan Cyclooxygenase-2 (COX-2) Pada Ovarium Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Kanker Mammae Hasil Induksi DMBA (7,12 dimethyl benz (α) anthracene)" dengan baik dan benar.

Selama penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapat bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dra. Anna Roosdiana M.App.Sc yang telah menyempatkan dan menyisihkan waktunya untuk membimbing penulis pada saat penulisan skripsi.
2. drh. Dyah Ayu Oktavanie A.P., M.Biotech yang telah menyempatkan dan menyisihkan waktunya untuk membimbing penulis pada saat penulisan skripsi.
3. drh. Aulia Firmawati, M.Vet yang telah memberikan saran dan kritik yang sangat membangun.
4. drh. Yudit Oktanella, M.Si yang telah memberikan saran dan kritik yang sangat membangun.
5. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Hewan UB.
6. Laboratorium Farmakologi FK dan Laboratorium Biokimia FMIPA UB yang telah memberikan tempat selama penelitian berlangsung.
7. Bapak (Alm.), Ibu dan Okky yang telah memberi semangat, dukungan dan doa kepada penulis untuk menyelesaikan laporan ini.
8. Untuk Almira, Minca, Tenty, Rizky, Dimas, Sakti, Rossa, Bima, mas Jun, Ella dan Ninoek terima kasih atas canda, tangisan, semangat, dukungan dan kebersamaan yang telah kita lalui.
9. Terima kasih untuk Firdha, Dianidya, Citra dan Rizky Annur serta anggota team mammae yang memberikan semangat, dorongan dan motivasi untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
10. Seluruh teman-teman di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya khususnya angkatan 2010 atas inspirasi dan kerja sama.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kesempurnaan, maka saran dan kritik yang membangun dari semua pihak sangat diharapkan kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan umumnya bagi pembaca.

Malang, 27 Desember 2017

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR LAMBANG DAN ISTILAH	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Batasan Masalah	4
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kanker Mammae	7
2.1.1 Etiologi	7
2.1.2 Patomekanisme	8
2.2 Interleukin-1 (IL-1)	10
2.3 Cyclooxygenase-2 (COX-2)	11
2.4 DMBA.....	11
2.4.1 Defini DMBA	11
2.4.2 Pengaruh Induksi DMBA	13
2.5 Pengaruh Kanker Mammae terhadap Ovarium	15
2.6 Kurkumin dan Vitamin E	15
2.7 Tikus putih	17
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	
3.1 Kerangka Konsep	19
3.2 Hipotesis Penelitian.....	21
BAB 4 METODELOGI PENELITIAN	
4.1 Waktu dan Tempat Penelitian	22
4.2 Alat dan Bahan.....	22
4.3 Rancangan Penelitian	23
4.4 Variabel Penelitian.....	24
4.5 Prosedur Penelitian.....	24
4.6 Analisa Data	28
BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN	

5.1 Pemeriksaan hewan model kanker	29
5.2 Pengaruh terapi kombinasi kurkumin dan vitamin E terhadap ekspresi IL-1 pada ovarium tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) model kanker mammae hasil induksi DMBA	31
5.3 Pengaruh terapi kombinasi kurkumin dan vitamin E terhadap ekspresi COX-2 pada ovarium tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) model kanker mammae hasil induksi DMBA	37
BAB 6 KESIMPULAN	
6.1 Kesimpulan	43
6.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	47

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.3 Tabel Rancangan Penelitian	23
15.1 Tabel Uji Normalitas Data	56
15.2 Tabel Uji Homogenitas Data	56
15.2 Tabel Uji ANOVA	56
16.1 Tabel Uji Tukey	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
3.1 Kerangka Konseptual	19
5.1 Gambar Tikus sebagai kontrol dan perlakuan	30
5.3 Ekspresi IL-1 pada ovarium	32
5.4 Ekspresi COX-2 pada ovarium.....	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Kerangka Operasional Penelitian	47
2. Perhitungan Dosis.....	49
3. Pembuatan Larutan DMBA	51
4. Pembuatan Paraformaldehid (PFA) 4%	51
5. Pengambilan organ ovarium.....	52
6. Pembuatan preparat ovarium.....	52
7. Tehnik Imunohistokimia IL-1 dan COX-2.....	53
8. Sertifikat Laik Etik	54
9. Hasil Uji Statistika IL-1 dan COX-2	56

DAFTAR LAMBANG DAN ISTILAH

<u>Simbol/Singkatan</u>	<u>Keterangan</u>
Ahr	<i>Arihydrocarbon Receptor</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variances</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ARNT	<i>Nuclear Translocator Protein</i>
BB	Berat Badan
BRCA1	<i>Breast cancer susceptibility gene 1</i>
BRCA2	<i>Breast cancer susceptibility gene 2</i>
CMCNa	<i>Carboxy Metyl Cellulosium Natrium</i>
CYP	<i>Cytochrome P</i>
COX-2	<i>Cyclooxygenase 2</i>
DAB	<i>Diamone Benzidine</i>
DMBA	<i>Dymethyl Bez(A)Anthracene</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
E ₂	Estradiol
g	gram
kg	kilogram
KN	Kontrol Negatif
KP	Kontrol Positif
mg	milligram
MEH	<i>Mikrosomal epoksid hidrolase</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
IHK	<i>Imunohistokimia</i>
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
IU	<i>International Unit</i>
PAH	<i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbon</i>
PFA	<i>Paraformaldehyd</i>
PGI ₂	Prostasiklin 2
PGE ₂	Prostaglandin 2
PBS	<i>Phospat Buffer Saline</i>
P53	<i>Protein 53</i>
RAL	<i>Rancangan Acak Lengkap</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	<i>Reactive Oksigen Species</i>
SA-HRP	<i>Strep Avidin-Horseradish Peroxidase</i>
TNF α	<i>Tumor Nekrosis Faktor Alpha</i>
TXA ₂	Tromboksan 2
UV	Ultra Violet
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>