

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



MARIA DEVIAN RISMADAYANTI
2443012260

PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2015

**UJI AKTIVITAS ANTIANGIOGENESIS KOMBINASI CELECOXIB
DAN 5-FLUOROURACIL TERHADAP JUMLAH MAKROFAG
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:

MARIA DEVIAN RISMADAYANTI

2443012260

Telah disetujui pada tanggal 17 Desember 2015 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Dr. drh. Iwan Sahrial Hamid, M.Si

NIP. 196807131993031009

Pembimbing II,



Angelica Kresnamurti, 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-Fluorouracil terhadap Jumlah Makrofag 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 persyaratan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 4 Januari 2016



Maria Devian Rismadayani

2443012260

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan 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, 4 Januari 2016



Maria Devian Rismadayanti

2443012260

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANTIANGIOGENESIS KOMBINASI CELECOXIB DAN *5-FLUOROURACIL* TERHADAP JUMLAH MAKROFAG PEMBULUH DARAH MEMBRAN KORIOALANTOIS TELUR AYAM BEREMBRIO YANG DIINDUKSI bFGF

Maria Devian Rismadayanti
2443012260

Angiogenesis bertindak untuk memasok oksigen dan nutrisi sehingga mempercepat penyebaran sel kanker ke jaringan sekitarnya. Celecoxib selektif menjadi inhibitor COX-2 sehingga dapat digunakan sebagai anti kanker yang kuat dan dapat membantu meningkatkan efektivitas dalam mengendalikan pertumbuhan kanker dan metastasis. *5-Fluorouracil* (5-FU) dapat menginduksi terjadinya penghentian daur sel dan pemacuan apoptosis pada proses angiogenesis. Tujuan penelitian ini akan dibuktikan apakah kombinasi Celecoxib dan *5-Fluorouracil* lebih efektif menunjukkan aktivitas antiangiogenesis terhadap jumlah makrofag membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF dibandingkan dosis tunggal Celecoxib dan dosis tunggal *5-Fluorouracil*. Subjek penelitian berupa Telur Ayam Berembrio (TAB) sebanyak 25 butir telur berumur 9 hari dengan 5 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok menggunakan 5 butir telur. Kelompok I menggunakan Celecoxib dengan dosis 3mg/kgBB, kelompok II menggunakan 5-FU dengan dosis 20mg/kgBB, kelompok III menggunakan kombinasi Celecoxib 3mg/kgBB dan 5-FU 20mg/kgBB, kelompok K(+) menggunakan bFGF dan kelompok K(-) menggunakan Tris HCl. Telur diberi larutan uji dengan cara implantasi ke dalam membran korioalantois melalui lubang di atas posisi embrio. Hasil rata-rata jumlah makrofag tertinggi adalah kelompok K(+) ($87,25 \pm 17,46$) kemudian dilanjutkan kelompok I ($37,40 \pm 9,24$) dan kelompok II ($36,67 \pm 4,73$). Hasil yang paling mendekati kelompok K(-) ($20,00 \pm 4,69$) adalah kelompok III ($23,00 \pm 2,65$). Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kombinasi Celecoxib dan *5-Fluorouracil* mampu memberikan penurunan jumlah makrofag yang lebih tinggi dibandingkan dengan Celecoxib tunggal maupun *5-Fluorouracil* tunggal.

Kata kunci: angiogenesis, celecoxib, 5-FU, makrofag, membran korioalantois, telur ayam berembrio, bFGF.

ABSTRACT

ANTIANGIOGENESIS ACTIVITY TEST OF A COMBINATION OF CELECOXIB AND 5-FLUOROURACIL AGAINST MACROPHAGES COUNT OF CHORIOALLANTOIC MEMBRANE OF bFGF-INDUCED EMBRYONATED CHICKEN EGGS

Maria Devian Rismadayanti
2443012260

Angiogenesis has a role to supply oxygen and nutrients that accelerate the spread of cancer cells into the surrounding tissue. Celecoxib is a selective COX-2 inhibitors that can be used as a powerful anti-cancer and may help increase the effectiveness in controlling cancer growth and metastasis. 5-Fluorouracil (5-FU) can induce cessation of cell cycle and apoptosis the angiogenesis process. The purpose of this study would prove whether the combination of Celecoxib and 5-Fluorouracil indicates more effective antiangiogenic activity against of macrophages of *Chorioalantois membrane* induced bFGF compared to a single dose of Celecoxib and a single dose of 5-Fluorouracil. The subject of research were 25 of embryonated *Chicken Embryo* 9 days old divided into 5 groups, each group using 5 eggs. Group I was Celecoxib at a dose of 3mg/kgBB, group II using the 5-FU dose 20mg/kgBB, group III was a combination of 3mg/kgBB Celecoxib and 5-FU 20mg/kgBB, group K (+) was bFGF and group K (-) was Tris HCl. The eggs gave a test solution by implantation into the *chorioallantoic membrane* through the hole in the air space which has been moved to the position of the embryo. Highest number of macrophages found in the positive control group (87.25 ± 17.46). Then proceed group I (37.40 ± 9.24) and group II (36.67 ± 4.73). The results most closely with the negative control group (20.00 ± 4.69) is a group III (23.00 ± 2.65). Based of this study can be concluded that the combination of Celecoxib and 5-Fluorouracil is able to provide a decrease in the number of macrophages in the *chorioallantoic membrane* of embryonated chicken eggs which are to different Celecoxib single or 5-Fluorouracil.

Keywords: angiogenesis, celecoxib, 5-FU, macrophage, *chorioallantoic membrane*, *chick embryo membrane*, bFGF.

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR LAMPIRAN	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
BAB	
1. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.5. Hipotesis Penelitian	6
2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Tinjauan Tentang Kanker.....	7
2.2. Tinjauan Tentang Angiogenesis.....	8
2.3. Tinjauan Tentang Basic Fibroblast Grow Factor (bFGF)	10
2.4. Tinjauan Tentang Celecoxib	12
2.5. Tinjauan Tentang 5-Fluorouracil	13
2.6. Tinjauan Tentang Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio sebagai Model Angiogenesis	16
2.7. Tinjauan Tentang Peran Makrofag dalam Proses Angiogenesis	20
3. METODE PENELITIAN	
3.1. Tempat dan Waktu Penelitian	21

3.2. Materi Penelitian	21
3.3. Metode Penelitian	22
3.4. Rancangan Penelitian	28
3.5. Perubahan yang Diamati	29
3.6. Analisis Data	30
3.7. Skema Penelitian.....	31
4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil Uji Aktivitas Antiangiogenesis.....	32
4.2. Pembahasan	36
5. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Kesimpulan	42
5.2. Saran	42
6. DAFTAR PUSTAKA.....	43
7. LAMPIRAN	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. Hasil Perhitungan Jumlah Makrofag pembuluh Darah Membran Korioalatois Telur Ayam Berembrio	48
B. Perhitungan Pembuatan Larutan Uji bFGF	49
C. Hasil Uji <i>One Way Anova</i> Jumlah Makrofag Pembuluh Darah Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio yang Diinduksi bFGF pada Obat Tunggal Celecoxib, Obat Tunggal <i>5-Fluorouracil</i> , Obat Kombinasi Celecoxib dengan <i>5-Fluorouracil</i> , Kontrol Positif dan Kontrol Negatif	50
D. Sertifikat Telur Ayam Berembrio	58
E. Gambar Alat dan Bahan	59
F. Gambar Cara Kerja Penelitian	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1.Hasil Pengamatan Rata-rata Efek Celecoxib dan 5-FU terhadap Jumlah Makrofag pada Setiap Kelompok Perlakuan	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Mekanisme Angiogenesis	9
2.2. Pengamatan Makroskopis Respon Angiogenesis pada CAM.....	18
2.3. Hasil Pengamatan Makrofag	20
4.1. Diagram Rata-rata Jumlah Makrofag Secara Mikroskopis Pada Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio Akibat Pemberian Celecoxib dan 5-FU (<i>5-Fluorouracil</i>).....	34
4.2. Hasil pengamatan makrofag Secara Mikroskopis Pada Membran Korioalantois Telur Ayam Berembrio Akibat Pemberian Celecoxib dan 5-FU (<i>5-Fluorouracil</i>).....	35

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat kasih dan penyertaan-Nya sehinggaskripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antiangiogenesis Kombinasi Celecoxib dan *5-Fluorouracil* terhadap Jumlah Makrofag Pembuluh Darah Membran Karioalantois Telur Ayam Berembrio yang Diinduksi BFGF” dapat terselesaikan dengan baik. Skripsi ini disusun dan diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini dapat terselesaikan karena bantuan, bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak baik moril, materil maupun spiritual. Dalam kesempatan ini, dengan segala rasa syukur, saya sampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Tritunggal Mahakudus serta Tuhan Yesus Kristus Putera-Nya yang telah menyertai dan memberkati saya dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini,
2. Dr. Drh. Iwan Sahrial Hamid, M.Si selaku pembimbing I dan Angelica Kresnamurti, M.Farm., Apt. selaku pembimbing II atas waktu, bimbingan, pengertian, kesabaran, dukungan dan ilmu yang telah diberikan selama proses pengerjaan skripsi ini hingga dapat terselesaikan,
3. Suryo Kuncorojakti, M.Vet., drh., dan Elisabeth Kasih, M.Farm., Apt selaku Dosen Penguji yang telah memberikan saran dan masukan untuk kesempatan skripsi ini.
4. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya,

5. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt. selaku Ketua Program Studi S-1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dan selaku penasihat akademik yang dengan kasih dan penuh kesabaran memberikan dukungan hingga terselesaikannya seluruh rangkaian proses perkuliahan dan terselesaikannya skripsi ini,
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya,
7. Para laboran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya khususnya Pak Anang, mas Rendi, mbak Mega, mas Anto,
8. Mama, Papa, Dionisius D.K., Regin, Reyhans, romo Yohanes Rudianada serta keluarga besar dan seluruh kerabat yang membantu, mendukung, memberikan waktu, kasih, doa, bantuan moril maupun materiil selama proses penyusunan skripsi ini,
9. Frisna, Indra, Ese selaku tim skripsi Antiangiogenesis yang telah banyak membantu dan mendukung selama proses penyusunan skripsi ini.

Demikian skripsi ini dipersembahkan bagi almamater Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, semoga skripsi ini bermanfaat serta memberikan pengetahuan bagi dunia kefarmasian pada masyarakat luas.

Akhir kata disadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, oleh karenanya diharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini.

Berkah Dalem.

Surabaya, 30 November 2015