



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS UDAYANA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Alamat : Jalan PB. Sudirman, Denpasar, Bali 80232
Telepon : (0361) 222510, Fax : (0361) 226656
Laman : www.unud.ac.id

SURAT TUGAS

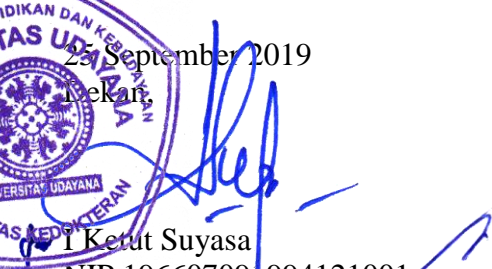
Nomor : 1820/UN14.2.2/PD/2019

Menindaklanjuti surat Koordinator Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran, nomor : 739/UN14.2.2.V.32/PD/2019, tanggal 25 September 2019, hal Mohon Surat Tugas, dengan ini Dekan Fakultas Kedokteran menugaskan Dosen Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran yang tercantum pada Lampiran untuk menjadi Promotor dan Kopromotor Disertasi.

Tugas Dosen Promotor dan Kopromotor Disertasi adalah:
Memberi arahan, bimbingan dan penilaian terhadap penyusunan Disertasi mahasiswa

Penugasan ini berlaku selama Semester Ganjil Tahun Akademik 2019/2020 sejak tanggal ditetapkan.

Surat Tugas ini dibuat untuk dilaksanakan dengan penuh tanggung jawab.

25 September 2019
Dekan,

Ketut Suyasa
NIP 196607091994121001

Lampiran Surat Tugas Dosen Promotor dan Kopromotor Disertasi

Nomor : 1820/UN14.2.2/PD/2019

Tanggal : 25 September 2019

No	Nama Mahasiswa/NIM	Nama Dosen	Keterangan
1	drg. A.A. Kompiang Martini, M.Biomed NIM. 1890211029	Dr. dr. I Dewa Made Sukrama, M.Si.,Sp.MK (K)	Promotor

A.

Lampiran Surat Tugas Dosen Promotor dan Kopromotor Disertasi

Nomor : 1820/UN14.2.2/PD/2019

Tanggal : 25 September 2019

No	Nama Mahasiswa/NIM	Nama Dosen	Keterangan
1	drg. A.A. Kompiang Martini, M.Biomed NIM. 1890211029	Prof. drh. I Nyoman Mantik Astawa, Ph.D	Dosen Fakultas Kedokteran Hewan (Kopromotor I)
		Dr. Eha Renwi Astuti, drg.,M.Kes.,Sp. RKG(K)	Dosen Universitas Airlangga (Kopromotor II)

A.

DISERTASI

DIAJUKAN
UNTUK UJIAN
TERBUKA

DISERTASI

**EFEK GEL NANOPARTIKEL EKSTRAK
TOMAT (*LYCOPERSICON ESCULENTUM* MILL)
DENGAN KOMPOSISI KITOSAN TERHADAP
PENURUNAN *MALONDIALDEHID*, *8 HYDROXY 2*
DEOXYGUANOSINE, *P53*, MIKRONUKLEUS PADA
EPITEL MUKOSA GINGIVA TIKUS WISTAR
YANG DIIRADIASI RADIOGRAFI PERIAPIKAL**



ANAK AGUNG KOMPIANG MARTINI

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS UDAYANA
DENPASAR
2021

DISERTASI

DIAJUKAN
UNTUK UJIAN
TERBUKA

DISERTASI

**EFEK GEL NANOPARTIKEL EKSTRAK
TOMAT (*LYCOPERSICON ESCULENTUM* MILL)
DENGAN KOMPOSISI KITOSAN TERHADAP
PENURUNAN *MALONDIALDEHID, 8 HYDROXY 2
DEOXYGUANOSINE, P53*, MIKRONUKLEUS PADA
EPITEL MUKOSA GINGIVA TIKUS WISTAR
YANG DIIRADIASI RADIOGRAFI PERIAPIKAL**



UNIVERSITAS UDAYANA

**ANAK AGUNG KOMPIANG MARTINI
NIM 1890211029**

**PROGRAM DOKTOR
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS UDAYANA
DENPASAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

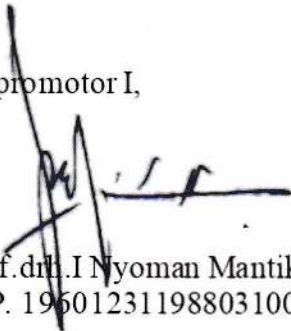
DISERTASI INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 28 SEPTEMBER 2021

Promotor,



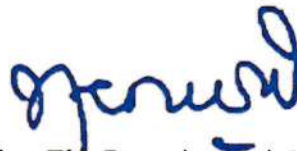
Dr. dr. I Dewa Made Sukrama, M. Si., Sp. MK (K)
NIP. 195810101987021001

Kopromotor I,



Prof. dr. I Nyoman Mantik Astawa, Ph.D
NIP. 196012311988031003

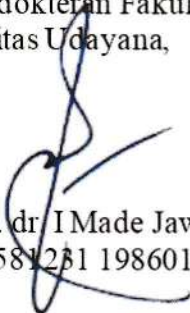
Kopromotor II,



Dr. drg. Eha Renwi Astuti, M. Kes., SpRKG (K)
NIP. 196105131988032003

Mengetahui

Koordinator Program Studi Doktor
Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana,



Prof. Dr. dr I Made Jawi, M. Kes
NIP. 195812311986011006

Dekan
Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana,



Dr. dr. Komang Januartha Putra Pinatih, M. Kes
NIP. 197601221996011001

DAFTAR ISI

SAMPUL DALAM	ii
PERSYARATAN GELAR	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI	v
PERSYARATAN PLAGIARISME	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GRAFIK	xviii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	11
1.3. Tujuan Penelitian	13
1.3.1 Tujuan Umum	13
1.3.2 Tujuan Khusus	13
1.4. Manfaat Penelitian	14
1.4.1 Manfaat Akademis	14
1.4.2 Manfaat Praktis	15
BAB II KAJIAN PUSTAKA	16
2.1. Radiasi Ionisasi	16
2.2. Sifat-Sifat Radiasi Elektromagnetik (sinar-X)	18
2.3. Radiografi Intraoral	19
2.4. Satuan dan Dosis Radiasi	21
2.5. Pengaruh Radiasi pada jaringan biologis	21
2.6. Efek stokastik dan Efek deterministik	23
2.6.1 Efek stokastik	23
2.6.2 Efek deterministik	23
2.7. Radikal bebas	25

2.8. Mekanisme kerusakan sel akibat stress oksidatif	28
2.9. Malondialdehid (MDA)	30
2.10.8 <i>Hydroxy-2deoxyguanosine</i> (8-OH2dG).....	34
2.11.Mekanisme apoptosis	36
2.11.1. Caspase Dependent Apoptosis.....	37
2.12.p53 berperan sebagai checkpoint dalam siklus sel	40
2.13.Mikronukleus	44
2.14.Antioksidan	44
2.15.Tomat (<i>Lycopersicum Esculentum Mill</i>)	45
2.16.Pembuatan gel nanopartikel ekstrak tomat (<i>Lycopersicum Esculentum Mill</i>) dengan komposisi kitosan menggunakan metode gelas <i>ionic</i>	50
BAB III KERANGKA BERPIKIR, KONSEP DAN HIPOTESIS	54
3.1. Kerangka Pikir	54
3.2. Konsep Penelitian	58
3.3. Hipotesis Penelitian	59
BAB IV METODE PENELITIAN	61
4.1. Rancangan Penelitian	61
4.2. Lokasi Dan Waktu Penelitian	63
4.3. Ruang Lingkup Penelitian	64
4.4. Penentuan Sumber Data	64
4.4.1 Populasi Target	64
4.4.2 Populasi Terjangkau	64
4.4.3 Sampel	64
4.4.4 Besar Sampel Penelitian	65
4.4.5 Teknik Pengambilan Sampel	65
4.5. Variabel Penelitian	66
4.5.1 Klasifikasi dan Identifikasi variabel	66
4.5.2 Hubungan Antar Variabel	66
4.6. Definisi Operasional Variabel	67
4.7. Bahan Dan Alat Penelitian	69
4.7.1 Bahan Penelitian	69
4.7.2 Alat Penelitian	72
4.8. Prosedur Penelitian	73
4.9. Alur Penelitian	86
4.10.Analisis Data	87

BAB V HASIL PENELITIAN	88
5.1. Karakteristi Tikus coba	88
5.2. Karakteristik gel nanopartikel Tomat (<i>Lycopersicum esculentum Mill</i>) dengan komposisi kitosan	88
5.2.1 Morfologi dari gel nanopartikel tomat dengan komposisi kitosan9	91
5.3. Uji Normalitas dan Homogenitas	92
5.4. Hasil Pemeriksaan Ekspresi MDA Epitel Gingiva Tikus Wistar	93
5.4.1 Hasil Pemeriksaan Immunohistokimia Ekspresi MDA.....	93
5.4.2 Analisis deskriptif Ekspresi MDA.....	94
5.4.3 Analisis Komparasi Efek Pemberian Gel Nanopartikel (<i>Lycopersicum Esculentum Mill</i>) Terhadap Ekspresi MDA	95
5.5. Hasil Pemeriksaan Ekspresi 8-OH2dG Jaringan Epitel Mukosa Gingiva Tikus Wistar	97
5.5.1 Hasil Pemeriksaan Immunohistokimia Ekspresi 8-OH2dG.....	97
5.5.2 Analisis deskriptif Ekspresi 8OH2dG.....	98
5.5.3 Analisis Komparasi Efek Pemberian Gel Nanopartikel (<i>Lycopersicum Esculentum Mill</i>) Terhadap Ekspresi 8-OH2dG.....	99
5.6. Hasil Pemeriksaan Ekspresi p53 Jaringan Epitel Mukosa Gingiva Tikus Wistar	102
5.6.1 Hasil Pemeriksaan Immunohistokimia Ekspresi p53.....	102
5.6.2 Analisis deskriptif Ekspresi p53.....	103
5.6.3 Analisis Komparasi Efek Pemberian Gel Nanopartikel (<i>Lycopersicum Esculentum Mill</i>) Terhadap Ekspresi 8-OH2dG.....	104
5.7. Mikronukleus	106
5.8. Mekanisme radioprotektif gel nanopartikel ekstrak tomat (<i>Lycoper sicum esculentum mill</i>) akibat iradiasi radiografi periapikal -full mouth series	106
BAB VI PEMBAHASAN	108
6.1. Subyek Penelitian (Hewan Coba).....	108
6.2. Karakteristik gel nanopartikel Tomat (<i>lycopersicum esculentum Mill</i>) dengan komposisi kitosan	108

6.3. Ekspresi Malondialdehid (MDA) jaringan epitel mukosa gingiva tikus Wistar	111
6.4. Ekspresi 8 <i>Hydroxy-2deoxyguanosine</i> (8-OH2dG) jaringan epitel mukosa gingiva	119
6.5. Ekspresi P53 jaringan epitel mukosa gingiva tikus Wistar	124
6.6. Mikronukleus	128
6.7. Mekanisme radioprotektif gel nanopartikel ekstrak tomat (<i>Lycopersicum esculentum mill</i>) akibat iradiasi radiografi periapikal <i>full mouth series</i> .	131
6.8. <i>Novelty</i>	135
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	137
7.1. Simpulan.....	137
7.2. Saran	138
DAFTAR PUSTAKA	139
LAMPIRAN	149

ABSTRAK

EFEK GEL NANOPARTIKEL EKSTRAK TOMAT (*LYCOPERSICUM ESCULENTUM MILL*) DENGAN KOMPOSISI KITOSAN TERHADAP PENURUNAN MALONDIALDEHID, 8 HYDROXY 2 DEOXYGUANOSINE, P53, MIKRONUKLEUS PADA EPITEL MUKOSA GINGIVA TIKUS WISTAR YANG DIIRADIASI RADIOGRAFI PERIAPIKAL

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pemberian gel nanopartikel ekstrak tomat (*Lycopersicum esculentum mill*) terhadap penurunan ekspresi MDA, 8OH2dG, P53, mikronukleus dengan komposisi kitosan secara topikal pada epitel gingiva tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*) dengan waktu pemberian selama 0 hari, 1 hari, 3 hari, 5 hari, 7 hari sebelum diiradiasi radiografi periapikal.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris, rancangan *randomized post test only control group design*. Tiga puluh (30) ekor tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) secara random dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan kelompok (K) kontrol *aquadest*, kelompok (P1) perlakuan 1 pemberian gel kitosan, kelompok (P2) perlakuan 2 pemberian gel nanopartikel ekstrak tomat (*Lycopersicum esculentum mill*) dengan komposisi kitosan 8%, dibagi menjadi 5 kelompok waktu pemberian selama 0 hari, 1 hari, 3 hari, 5 hari, 7 hari. Pengolesan dilakukan sebelum iradiasi radiografi periapikal.

Setelah pengambilan jaringan dilakukan pemeriksaan immunohistokimia pada ekspresi MDA, 8-OH2dG, P53, pengecatan HE pada mikronukleus.

Hasil penelitian dengan uji *one way anova* menunjukkan perbedaan bermakna pada ekspresi MDA, 8-OH2dG, P53 ($p < 0,05$) dan dilanjutkan dengan uji LSD menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p < 0,05$). Perbedaan rerata tertinggi ekspresi MDA pada kelompok K dengan P2 pada pemberian selama 1 hari, ekspresi 8-OH2dG dan ekspresi p53 pada kelompok K dan P2 pada waktu pemberian selama 3 hari. Hasil mikronukleus hanya data kualitatif.

Simpulan : pemberian gel nanopartikel ekstrak tomat (*Lycopersicum esculentum mill*) dengan komposisi kitosan secara topikal terbukti menurunkan ekspresi MDA, 8OH2dG, p53 pada epitel gingiva tikus Wistar yang diiradiasi sinar-X radiografi periapikal.

Kata kunci : gel nanopartikel (*Lycopersicum esculentum mill*) dengan komposisi kitosan, MDA, 8OH2dG, P53, mikronukleus, tikus Wistar, apoptosis.

ABSTRACT

THE EFFECT OF TOMATO (*LYCOPERSICUM ESCULENTUM MILL*) EXTRACT NANOPARTICLES GEL WITH CHITOSAN COMPOSITION ON THE DECREASE OF MALONDIALDEHID, 8 HYDROXY 2 DEOXYGUANOSINE, P53, MICRONUCLEUS ON THE GINGIVA MUCOSA EPITEL IRRADIATED WISTAR RATS PERIAPICAL RADIOGRAPHY

The purpose of this study was to determine the application of nanoparticle gel of tomato extract (*Lycopersicum esculentum mill*) to decrease the expression of MDA, 8OH2dG, P53, micronucleus with chitosan composition topically on the gingival epithelium of rats (*Rattus norvegicus strain wistar*) with administration time of 0 days, 1 day, 3 days, 5 days, 7 days before periapical radiography irradiation.

This research is an experimental laboratory research, *randomized post test only* control group design. Thirty (30) male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were randomly divided into 3 treatment groups (K) aquadest control group, group (P1) treatment 1 administration of chitosan gel, group (P2) treatment 2 administration Tomato extract nanoparticle gel (*Lycopersicum esculentum mill*) with 8% chitosan composition, divided into 5 groups of administration time for 0 days, 1 day, 3 days, 5 days, 7 days. Smearing is done before periapical radiographic irradiation. After tissue collection, immunohistochemical examination was performed on the expression of MDA, 8-OH2dG, P53, HE staining on the micronucleus. The results of the one way ANOVA test showed a significant difference in the expression of MDA, 8-OH2dG, P53 ($p < 0.05$) and continued with the LSD test, which showed a significant difference ($p < 0.05$). The highest mean difference of MDA expression in the K and P2 groups was given for 1 day, the expression of 8-OH2dG and p53 expression in the K and P2 groups at the time of administration for 3 days. The results of the micronucleus are only qualitative data.

Conclusion: topical application of tomato extract (*Lycopersicum esculentum mill*) nanoparticle gel with chitosan composition was shown to reduce the expression of MDA, 8OH2dG, p53 in the gingival epithelium of Wistar rats irradiated by X-ray periapical radiographs.

Keywords: gel nanoparticles (*Lycopersicum esculentum mill*) with chitosan composition, MDA, 8OH2dG, P53, micronucleus, Wistar rats, apoptosis.