

**POTENSI EKSTRAK BATANG PISANG AMBON
SEBAGAI AGEN PENGINDUKSI APOPTOSIS
MELALUI EKSPRESI p53 DAN Bcl-2 TIKUS WISTAR
YANG DIINDUKSI 7,12-DIMETILBENZ (α) ANTRASEN (DMBA)**

SKRIPSI



Oleh :

KOKO MUZARI

NIM: 021811133130

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**POTENSI EKSTRAK BATANG PISANG AMBON
SEBAGAI AGEN PENGINDUKSI APOPTOSIS
MELALUI EKSPRESI p53 DAN Bcl-2 TIKUS WISTAR
YANG DIINDUKSI 7,12-DIMETILBENZ (α) ANTRASEN (DMBA)**

SKRIPSI



Oleh :

KOKO MUZARI

NIM: 021811133130

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

**POTENSI EKSTRAK BATANG PISANG AMBON
SEBAGAI AGEN PENGINDUKSI APOPTOSIS
MELALUI EKSPRESI p53 DAN Bcl-2 TIKUS WISTAR
YANG DIINDUKSI 7,12-DIMETILBENZ (α) ANTRASEN (DMBA)**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi Di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas
Airlangga Surabaya**

Oleh:

KOKO MUZARI
NIM. 021711133121

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. Hendrik Setia Budi, drg., MKes

NIP. 197206101999031002

Pembimbing Serta



Wisnu Setyari J., drg., M.Kes.

NIP. 195707101986012001

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 25 Januari 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Dr. Anis Irmawati, drg., M.Kes (Ketua Penguji)**
- 2. Dr. Hendrik Setia Budi, drg., MKes (Pembimbing Utama)**
- 3. Wisnu Setyari J., drg., M.Kes (Pembimbing Serta)**
- 4. Prof. Dr. Retno Indrawati R., drg., MSi (Anggota Penguji)**
- 5. Prof. Dr. Rini Devijanti R, drg., M.Kes (Anggota Penguji)**

LEMBAR PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Koko Muzari

NIM : 021811133130

Program Studi : Pendidikan dokter gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul :

POTENSI EKSTRAK BATANG PISANG AMBON

SEBAGAI AGEN PENGINDUKSI APOPTOSIS

MELALUI EKSPRESI p53 DAN Bcl-2 TIKUS WISTAR

YANG DIINDUKSI 7,12-DIMETILBENZ (α) ANTRASEN (DMBA)

Apabila pada suatu saat nanti terbukti melakukan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya 25 Januari 2021



KOKO MUZARI
NIM.021811133130

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT karena berkat rahmat dan karunianya, skripsi berjudul **“Potensi Ekstrak Batang Pisang Ambon Sebagai Agen Penginduksi Apoptosis Melalui Ekspresi p53 dan Bcl-2 Tikus Wistar Yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA)”** ini dapat diselesaikan. Penulis sangat menyadari bahwa terselesainya skripsi ini tak lepas juga dari campur tangan berbagai pihak, karena itu penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang saya hormati:

1. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., Mt., Ak., CMA, atas kesempatan yang telah diberikan untuk penulis menjadi bagian keluarga Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Darmawan Setijanto, drg., M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga periode 2015-2020 dan Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga periode 2020-2025 memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga..
3. Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes. selaku Ketua Departemen Biologi Oral yang telah mengizinkan untuk mengerjakan skripsi di Departemen Biologi Oral.
4. Dr.Hendrik Setia Budi, drg., MKes., selaku pembimbing utama yang telah banyak memberikan saran dan nasihat serta meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penelitian ini dari awal hingga akhir penyusunan skripsi.
5. Wisnu Setyari J., drg., M.Kes., selaku pembimbing serta yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan kesabaran dalam membimbing dari awal hingga akhir penyusunan skripsi.
6. Prof. Dr.Retno Indrawati R., drg., Dr.Anis Irmawati, drg., M.Kes., Prof. Dr.Rini Devijanti R, drg., M.Kes., selaku penguji yang telah memberikan saran, arahan, nasihat dan kritik dalam penyusunan skripsi ini.

7. Meircurius Dwi Condro Surboyo, drg., M.Kes.,Sp.PM. dan Dr. Rochmah Kurnijasanti, drh., M. Si. selaku pembimbing lab yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan kesabaran dalam membimbing hingga akhir penelitian.
8. Papa Muzammi, Mama Kasmawati, Abang Sofyan Adi Sanjaya, Encik Selvi Erviana, Encak Desi Jayantri, Kakak Pandu Bahari dan seluruh keluarga besar yang selalu mendoakan, memberikan motivasi dan pengorbanannya baik dari segi moril ataupun materil kepada penulis dalam pengerjaan skripsi ini.
9. Bapak Ari, Bapak Yoni, dan Bapak Heru yang telah banyak membantu dalam mengarahkan penelitian ini hingga akhirnya dapat terselesaikan.
10. Sahabat-sahabat, Lukas Aldhi, M. Dimas Ridzky, Rivaldi Amarsha, Catya Kinanti, Anindita Aisyah, Marselina Sesaria, dan Rasendriya Chandramurti yang telah memberi dukungan dan motivasi, serta selalu mendengarkan keluh kesa, dan sangat membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
11. Sahabat-sahabat dari lampung, Salsabila nurmalia dan Sausan yova yang telah memberi motivasi serta selalu mendengarkan keluh kesa.
12. Saudara seperjuangan Yolla rona dan teman-teman FKH Siti Choirin Nisa dan Betrand Ade Prayoga yang sangat membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
13. Teman-teman SMA Disa Aliphia, Erina Hapsari, Nava Yuristika, Laila Nabilah, Deva Rizki, Rica Marhayati, Irma Sari, Firda Fariha, Annis Sarah, Mutiara Annisya, Swarno terimakasih telah memberikan dukungan.
14. Teman-teman Angkatan 2018, terima kasih untuk kebersamaannya, semangat, bantuannya selama menempuh perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini.
15. Teruntuk diri saya sendiri, terima kasih telah selalu semangat dan sabar berjuang serta bertahan hingga saat ini, ingat koko perjalanan masih panjang.
16. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung dalam skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Surabya, Januari 2021

Penulis

ABSTRACT

**POTENTIAL OF AMBON BANANA STEM EXTRACT
AS APOPTOSIS INDUCTION AGENT
THROUGH THE EXPRESSION OF p53 AND Bcl-2 IN WISTAR RATS
INDUCED BY 7,12-DIMETHYLBENZ (a) ANTHRACE (DMBA)**

Introduction: Oral cancer occurs due to abnormal and uncontrolled cell changes that cause malignancy. Therapies such as cancer, surgery, and combination drug therapy could cause considerable side effects. Of the various side effects that arise in therapy, therapy is needed that does not cause side effects that are too damaging. Ambon banana stem extract is known to contain hexadecanoic acid, methyl ester and Octadecadienoic acid which are antioxidants that can be used as a natural treatment.

Objective: To prove the potential of Ambon banana stem extract as an anti-cancer in apoptotic response through DMBA-induced p53 and Bcl-2 expression on mice.

Methods: Laboratory experimental research using male wistar rats aged 1-2 months which were divided into 5 groups: the negative control group was given distilled water, the positive control was given DMBA, the first treatment was given a 1 mg/KgBW dose of Ambon banana stem extract, the second treatment was 2 mg/KgBW, the third treatment was 4 mg/KgBW and were observed after 30 days.

Results: There was a significant difference between the positive control group and the treatment at doses of 1 mg/KgBW, 2 mg/KgBW, 4 mg/KgBW on the expression of p53 and Bcl-2 ($p < 0.05$).

Conclusion: Ambon banana stem extract is known to contain hexadecanoic acid, methyl ester and octadecadienoic acid as antioxidants that have the ability to activate cell transformation into malignancy by activating kB inhibitors so that up-regulating p53 and down regulating Bcl2 can then trigger apoptosis.

Keywords: Ambon banana stem extract, p53, Bcl-2, oral cancer

ABSTRAK

**POTENSI EKSTRAK BATANG PISANG AMBON
SEBAGAI AGEN PENGINDUKSI APOPTOSIS
MELALUI EKSPRESI p53 DAN Bcl-2 TIKUS WISTAR
YANG DIINDUKSI 7,12-DIMETILBENZ (α) ANTRASEN (DMBA)**

Pendahuluan : Kanker rongga mulut terjadi karena adanya perubahan sel yang abnormal dan tidak terkendali sehingga menyebabkan suatu keganasan. Terapi kanker seperti radiasi, pembedahan, dan terapi obat-obatan kombinasi dapat menimbulkan efek samping yang cukup besar. Dari berbagai efek samping yang timbul pada terapi kanker diperlukan terapi yang tidak menimbulkan efek samping yang terlalu besar. Ekstrak batang pisang ambon diketahui memiliki kandungan *hexadecanoic acid*, *methyl ester* dan *Octadecadienoic acid* yang bersifat antioksidan sehingga dapat menjadi salah satu pengobatan kanker secara alamiah. **Tujuan :** Membuktikan potensi ekstrak batang pisang ambon sebagai anti kanker pada respon apoptosis melalui ekspresi p53 dan Bcl-2 tikus yang diinduksi DMBA. **Metode :** Penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan hewan coba tikus wistar jantan umur 1-2 bulan yang dibagi menjadi 5 kelompok: kelompok kontrol negatif hanya dilakukan pemberian aquades, kontrol positif hanya dilakukan pemberian DMBA, perlakuan satu dilakukan pemberian ekstrak batang pisang ambon dengan dosis 1 mg/KgBB, perlakuan dua 2 mg/KgBB, dan perlakuan tiga 4 mg/KgBB diamati setelah 30 hari. **Hasil:** Terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol positif dan perlakuan dosis 1 mg/KgBB, 2 mg/KgBB, 4 mg/KgBB terhadap ekspresi p53 dan Bcl-2 ($p < 0,05$). **Kesimpulan :** Ekstrak batang pisang ambon diketahui memiliki kandungan *hexadecanoic acid*, *methyl ester* dan *octadecadienoic acid* sebagai antioksidan yang memiliki kemampuan menghambat transformasi sel menjadi suatu keganasan dengan mengaktifkan *inhibitor of kB* sehingga terjadinya *up-regulating* p53 dan *down regulating* Bcl2 yang kemudian dapat memicu terjadinya apoptosis.

Kata Kunci : ekstrak batang pisang ambon, p53, Bcl-2, kanker mulut

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI.....	iv
LEMBAR PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
<i>ABSTRACT</i>	viii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	7
1.3. Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4. Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	7
1.4.2 Manfaat Praktis	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Kanker	9
2.1.1 Definisi Kanker	9

2.1.2 Klasifikasi Kanker.....	9
2.1.3 Kanker Rongga Mulut	10
2.1.3.1 OSCC (<i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>)	10
2.1.3.2 Faktor Risiko OSCC.....	11
2.1.3.3 Gambaran Klinis Kanker Rongga Mulut (OSCC)	12
2.1.3.4 Penatalaksanaan OSCC (<i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>)	14
2.2. Pertumbuhan sel kanker	16
2.2.1 Nuclear Factor Kappa Beta (NF- κ B)	17
2.2.2 Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs)	18
2.2.3 Toll-like receptors (TLRs).....	19
2.2.4 Nod-Like Receptors (NLRs).....	20
2.3. Sitokin Pro-Inflamasi	21
2.3.1 Tumor Necrosis Factor (TNF- α).....	21
2.3.2 Interleukin-1 β	22
2.3.3 Interleukin-6.....	24
2.4. Regulasi Apoptosis	24
2.4.1 Jalur Caspase	26
2.4.2 Ekspresi protein p53 pada sel kanker	27
2.4.3 Ekspresi protein Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) pada sel kanker	28
2.5. Tanaman Pisang	29
2.5.1 Definisi pisang	29
2.5.2 Tanaman Pisang Ambon (<i>Musa paradisiaca</i> var. <i>sapientum</i>).....	29
2.5.2.1 Morfologi dan Taksonomi Tanaman Pisang Ambon	30
2.5.2.2 Kandungan dan Manfaat Ekstrak Batang Pisang Ambon	31
2.6. Ekstraksi Senyawa Tanaman Obat.....	33
2.6.1 Pengertian Ekstraksi.....	33
2.6.2 Metode Ekstraksi.....	34
2.7. Radikal Bebas	36
2.7.1 DMBA (Dimethylbenz (a) antrasen).....	37
2.7.2 Pengaruh DMBA Sebagai Faktor Pertumbuhan Sel Kanker	37
2.8. Hewan Coba.....	39
2.8.1 Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	39
2.9. Kode Etik Hewan Coba.....	40
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	41
3.1. Kerangka Konseptual	41
3.2. Keterangan Kerangka Konseptual	42
3.3. Hipotesis Penelitian.....	43
 BAB 4 METODE PENELITIAN	44
4.1. Jenis Penelitian	44
4.2. Rancangan Penelitian	44
4.3. Sampel Penelitian.....	46
4.3.1 Kriteria inklusi dan eksklusi	46
4.3.2 Jumlah Sampel	47

4.4. Variabel Penelitian	48
4.5. Definisi Operasional.....	48
4.6. Tempat dan Waktu Penelitian.....	49
4.6.1 Tempat Penelitian	49
4.6.2 Waktu penelitian	49
4.7. Alat dan Bahan.....	49
4.7.1 Alat	49
4.7.2 Bahan.....	50
4.8. Prosedur Penelitian	50
4.8.1 Pemeliharaan Hewan Coba.....	50
4.8.2 Pembuatan Ekstrak Batang Pisang Ambon	50
4.8.3 Pembuatan Larutan Karsinogen DMBA	51
4.8.4 Perlakuan Hewan Coba	51
4.8.5 Induksi DMBA.....	52
4.8.6 Pemberian Ekstrak Etanol Batang Pisang Ambon Pada Tikus.....	52
4.8.7 Proses Pembuatan Preparat Jaringan.....	52
4.9. Prosedur Pengambilan Data.....	57
4.10. Analisis Data.....	57
4.11. Alur Penelitian	58
 BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	 59
5.1 Data Penelitian.....	59
5.1.1 Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi p53	59
5.1.2 Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi Bcl-2	60
5.2 Rerata dan Standar Deviasi Masing-Masing Kelompok	61
5.3 Analisis Hasil Penelitian	63
5.3.1 Uji Normalitas.....	63
5.3.2 Uji Homogenitas	65
5.3.3 Uji Perbedaan <i>One Way Anova</i>	66
 BAB 6 PEMBAHASAN	 69
 BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	 78
7.1 Simpulan.....	78
7.2 Saran.....	78
 DAFTAR PUSTAKA	 79
 LAMPIRAN	 88

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Gambaran klinis <i>oral cancer</i>	13
Gambar 2.2 Ilustrasi apoptosis dan pembelahan sel yang tidak terkendali	25
Gambar 2.3 Peranan p53 <i>wild type</i> dan p53 <i>mutant</i>	27
Gambar 2.4 Keluarga Bcl-2 pro-apoptotik dan anti-apoptotik.....	28
Gambar 2.5 Tanaman pisang ambon	30
Gambar 2.6 Tikus wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	39
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian	42
Gambar 4.1 Rancangan penelitian	44
Gambar 4.2 Alur penelitian	58
Gambar 5.1 Ekspresi p53 positif	60
Gambar 5.2 Ekspresi Bcl-2 positif.....	61
Gambar 5.3 Grafik rerata ekspresi p53	62
Gambar 5.4 Grafik rerata ekspresi Bcl-2	63

DAFTAR TABEL

Tabel 2 .1 Senyawa hexadecanoic acid, methyl ester dan Octadecadienoic acid	32
Tabel 5.1Rerata dan standar deviasi ekspresi P53 pada masing-masing kelompok...	61
Tabel 5.2Rerata dan standar deviasi ekspresi Bcl-2 pada masing-masing kelompok	62
Tabel 5.3Uji Normalitas p53 menggunakan uji saphiro-wilk	63
Tabel 5.4Uji Normalitas Bcl-2 menggunakan uji saphiro-wilk	64
Tabel 5.5Uji Homogenitas menggunakan Levene's test	65
Tabel 5.6Uji Homogenitas menggunakan Levene's test	65
Tabel 5.7Uji One Way Anova	66
Tabel 5.8Uji Independent T-Test Ekspresi p53.....	66
Tabel 5.9Uji One Way Anova	67
Tabel 5.10Uji Independent T-Test Ekspresi Bcl-2	68

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 Sertifikat Laik Etik.....	88
LAMPIRAN 2 Output Uji Statistik I dengan Aplikasi SPSS v.25.....	89
LAMPIRAN 3 Foto Hasil Penelitian, Alat dan Bahan, dan Proses Penelitian	92

DAFTAR SINGKATAN

Anova	: <i>Analysis of Variance</i>
Bcl-2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
Bcl-XL	: <i>B-cell lymphoma-extra large</i>
Bclw	: <i>B-cell lymphoma W</i>
Bax	: <i>Bcl-2 -Associanted X Protein</i>
Bak	: <i>Bcl-2 Homologous Antagonist Killer</i>
Bok	: <i>BCL2-related ovarian killer</i>
BH3	: <i>Bcl-xL Homology 3</i>
BSLT	: <i>Brine Shrimp Lethality Test</i>
c-myc	: <i>Celluler- Myelomatosis</i>
Caspase	: <i>Cysteine aspartate acid protease</i>
DMBA	: <i>Dimetilbenz [a] antrasen</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DAMPs	: <i>Damage-associated molucular patterns</i>
DAB	: <i>Diaminobenzidine</i>
EBV	: <i>virus Epstein-Barr</i>
EDTA	: <i>Etilen Diamin Tetra Asetat.</i>
GC-MS	: <i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>
HPV	: <i>Human papillomavirus</i>
HE	: <i>Haematoksilin-Eosin</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1-beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
I κ B	: <i>inhibitor of NF-κB</i>
IHC	: <i>Imunohistokimia</i>
kDa	: <i>Kilodalton</i>
mg/kg BB	: <i>milligram per kilogram berat badan</i>
mg/g BB	: <i>milligram per gram berat badan</i>
μ g/ gBB	: <i>mikrogram per gram berat badan</i>

MMP-2	: <i>Matrix Metalloproteinases-2</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinases-9</i>
MMT	: <i>Metromedia Technologies</i>
Mcl-1	: <i>Myeloid cell leukemia sequence 1</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor-kappa B</i>
NLRs	: <i>NOD-like receptor</i>
NOD	: <i>Nucleotide binding oligomerization</i>
NLRA	: <i>Acidic transactivation domain</i>
NLRB	: <i>Baculovirus inhibitor repeat domain</i>
NLRC	: <i>Caspase recruitment domain</i>
NLRP	: <i>Pyrin domain</i>
OSCC	: <i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>
PAH	: <i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbon</i>
p53	: <i>Protein 53</i>
PUMA	: <i>p53 Upregulated Modulator of Apoptosis</i>
PAMPs	: <i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PVL	: <i>Leukoplakia Verukosa Proliferatif</i>
PBS	: <i>Phosphate buffer saline</i>
PBF	: <i>Phosphate Buffered Formalin 10%</i>
PRR	: <i>pattern recognition receptors</i>
Risikesdas	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
RGLE	: <i>Receptor germ-line encoded</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SCC	: <i>Squamous Cell Carcinoma</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
TNF-a	: <i>Tumor Necrotizing Factor-alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
3R	: <i>The three Rs principle</i>
5F	: <i>5 freedom</i>