

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**POTENSI NANODIAMOND-QUERCETIN SEBAGAI SENYAWA ANTI
KANKER DENGAN INDIKATOR KADAR P53, VEGF DAN HIF1 α PADA
Rattus norvegicus YANG DIINDUKSI *N-Methyl-N-Nitrosourea***

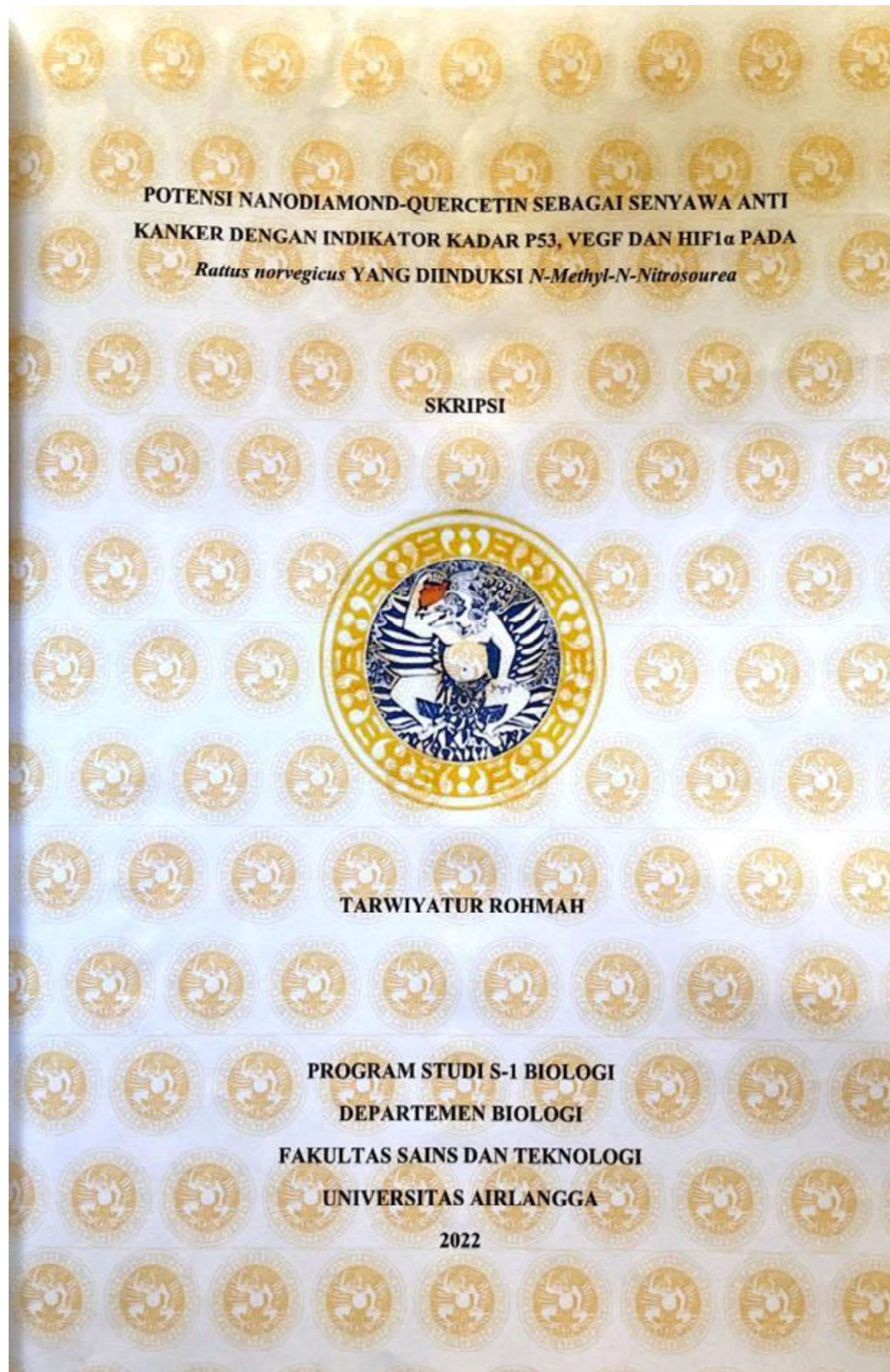
SKRIPSI

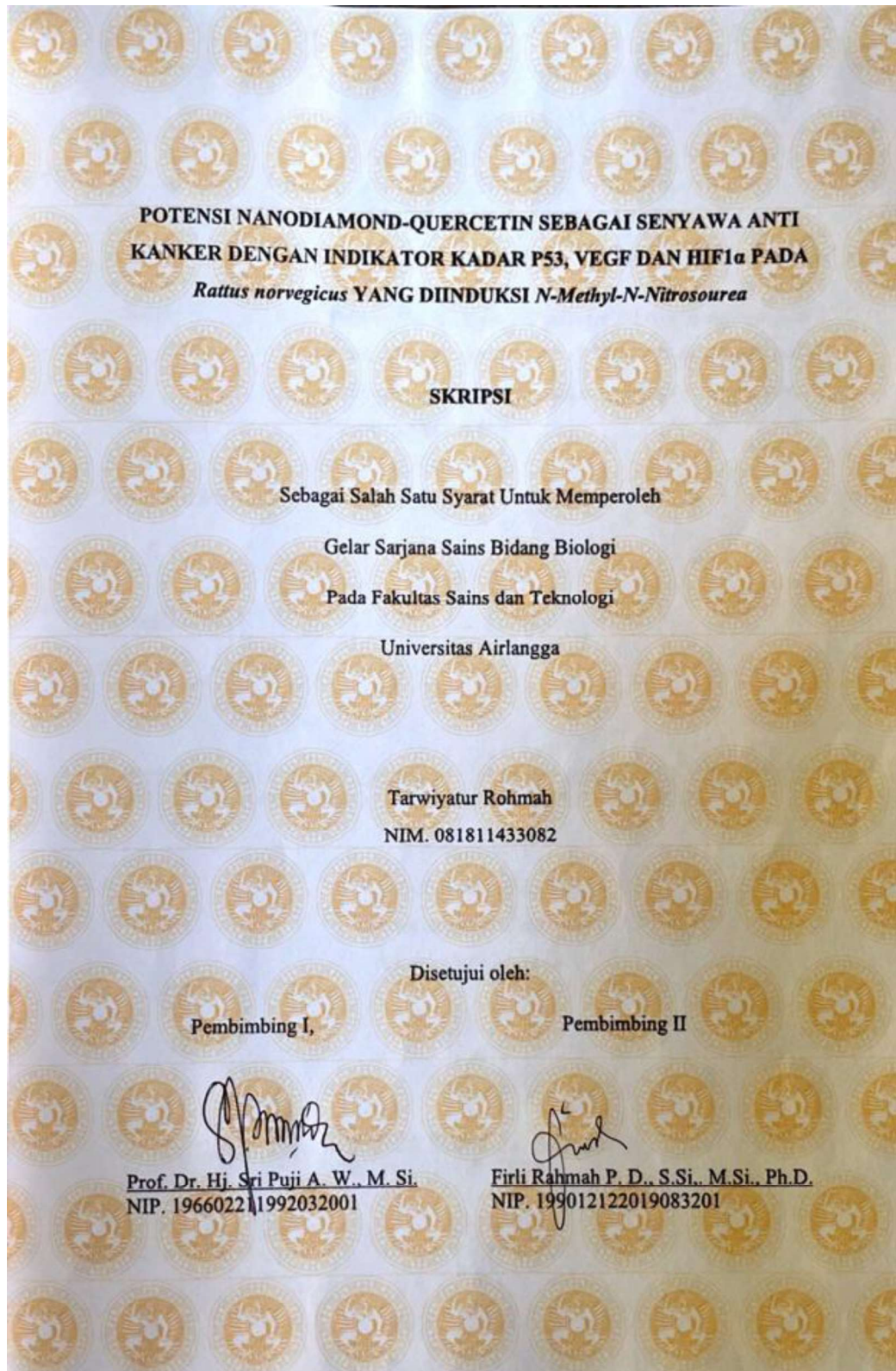


TARWIYATUR ROHMAH

**PROGRAM STUDI S-1 BIOLOGI
DEPARTEMEN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

2022





LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI

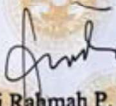
Judul : Potensi Nanodiamond-Quercetin sebagai Senyawa Anti Kanker dengan Indikator Kadar P53, VEGF dan HIF1 α pada *Rattus norvegicus* yang Diinduksi *N-Methyl-N-Nitrosourea*

Penyusun : Tarwiyatur Rohmah

NIM : 081811433082

Tanggal Seminar : 8 Agustus 2022

Disetujui oleh:

Pembimbing I	Pembimbing II
	
<u>Prof. Dr. Hj. Sri Puji A. W., M.Si</u> NIP. 196602211992032001	<u>Firlil Rahmah P. D., S.Si., M.Si., Ph.D.</u> NIP. 199012122019083201

Mengetahui

Ketua Departemen Biologi
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga



Prof. Dr. Hj. Sri Puji A. W., M. Si.
NIP. 196602211992032001

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan, namun tersedia diperpustakaan dalam lingkungan Universitas Airlangga, diperkenankan untuk dipakai sebagai referensi kepustakaan, tetapi pengutipan harus seizin penyusun dan harus menyebutkan sumbernya sesuai kebiasaan ilmiah. Dokumen skripsi ini menggunakan hak milik Universitas Airlangga.

SURAT PERNYATAAN ORISINILITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Tarwiyatur Rohmah
NIM : 081811433082
Program Studi : Biologi
Fakultas : Sains dan Teknologi
Jenjang : Sarjana (S1)

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

**POTENSI NANODIAMOND-QUERCETIN SEBAGAI SENYAWA ANTI
KANKER DENGAN INDIKATOR KADAR P53, VEGF DAN HIF1 α PADA
Rattus norvegicus YANG DIINDUKSI *N-Methyl-N-Nitrosourea***

Apabila suatu saat terbukti saya telah melakukan plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 19 Agustus 2022

Penulis



Tarwiyatur Rohmah

081811433082

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan karunia dan rahmatnya. Penulis bersyukur dapat menyelesaikan naskah skripsi yang berjudul “Potensi Nanodiamond-Quercetin sebagai Senyawa Anti Kanker Dengan Indikator Kadar P53, VEGF, Dan HIF1 α pada *Rattus norvegicus* yang Diinduksi *N-methyl-n-nitrosourea*” dengan baik. Proposal ini merupakan bagian dari penelitian yang dilakukan oleh ibu Firli Rahmah Primula Dewi, M.Si.,Ph.D.

Naskah ini disusun sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains bidang Biologi pada Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga. Penulis mengetahui bahwa dalam penyusunan dan penulisan naskah skripsi ini belum sempurna dan masih banyak kurangnya. Oleh karena itu, diharapkan banyak kritik dan saran yang dapat menyempurnakan penulisan naskah skripsi ini dari pihak-pihak bersangkutan. Diharapkan pula naskah skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang biologi selanjutnya.

Surabaya, 19 Agustus 2022
Penulis,

Tarwiyatur Rohmah

UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam penyusunan dan penulisan proposal skripsi ini tidak luput dari dukungan berbagai pihak, sehingga penulis menyampaikan terima kasih yang sebanyak-banyaknyakepada:

1. Prof. Dr. Hj. Sri Puji Astusi W., M.Si., selaku pembimbing I, dosen wali penulis yang telah memberikan bimbingan serta motivasi kepada penulis selama penulis menempuh studi, Serta Kepala Program Studi Biologi dan Ketua Departemen Biologi, Fakultas Sains Dan Teknologi, Universitas Airlangga yang telah memberikan kepercayaan penelitian, bimbingan, serta ilmu yang bermanfaat untuk penulisan naskah proposal skripsi ini.
2. Firli Rahmah Primula Dewi, M.Si., Ph.D., selaku pembimbing II yang telah memberikan ilmu serta bimbingan yang bermanfaat kepada penulis dalam penulisan naskah proposal skripsi ini.
3. Hari Soepriandono, S.Si., M.Si., selaku penguji III yang telah memberikan arahan, kritik,serta saran dalam menyempurnakan naskah skripsi ini.
4. Dra. Thin Soedarti, CESA., selaku penguji IV yang telah memberikan arahan, kritik,serta saran dalam menyempurnakan naskah skripsi ini.
5. Seluruh bapak dan ibu dosen serta karyawan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga yang telah bersedia dalam membantu membagikan ilmu pengetahuan dan pengalamannya selama penulis menempuh studi.
6. Prof. Dr. Moh Yasin, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga.
7. Prof. Dr. Muhammad Nasih, Se., Mt., Cma., Ak, selaku Rektor Universitas Airlangga.
8. Ibu dan Almarhum Ayah yang selalu memberikan doa dan

dukungan untuk selalu semangat dalam berusaha.

9. Annisa Nur Safitri, Nabila Desiana dan teman-teman biologi angkatan 2018 lainnya yang selalu memberikan dukungan kepada penulis dalam menulis skripsi ini
10. Teman-teman proyek Sephia, Bimaji, Adela yang turut membantu sampai proyek ini selesai.
11. Segenap warga HIMBIO yang mengajarkan arti kekeluargaan, kebersamaan, dan memberikan pengalaman hidup. Bio Life HIMBIO Jaya!
12. Semua pihak yang telah membantu baik secara material maupun spiritual yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Tarwiyatur Rohmah, 2022. Potensi Nanodiamond-Quercetin Sebagai Senyawa Anti Kanker dengan Indikator Kadar P53, VEGF dan HIF1 α pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi *N-Methyl-N-Nitrosourea*. skripsi ini di bawah bimbingan Prof. Dr. Hj. Sri Puji Astuti Wahyuningsih, M.Si. dan Firli Rahmah Primula Dewi, M.Si., Ph.D. Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Surabaya.

ABSTRAK

Kanker merupakan suatu penyakit yang diakibatkan oleh sel-sel jaringan yang tumbuh dalam tubuh secara tidak normal, sehingga menjadi penyakit kronis. Quercetin merupakan senyawa golongan flavonoid yang memiliki senyawa polifenol yang merupakan agen terapeutik yang efektif melawan berbagai jenis antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konjugasi quercetin dengan nanodiamond sebagai senyawa anti kanker untuk pengobatan kanker usus besar melalui uji *in vivo* pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *N-methyl-n-nitrosourea* (MNU) terhadap peningkatan kadar p53, peningkatan kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *hypoxia inducible factor 1 α* (HIF1 α). Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap dengan tikus betina sebanyak 24 ekor dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan; KN: kontrol normal, K-: kontrol negatif, K+: kontrol positif, P1: MNU 10 mg/kg BB dan nanodiamond dengan dosis menyesuaikan dengan yang diberikan pada kelompok P3, P2: MNU 10 mg/kg BB dan quercetin 40 mg/kg BB, P3: MNU 10 mg/kg BB dan nanodiamond-quercetin 40 mg/kg BB. Serum darah diisolasi untuk mengukur kadar p53 sedangkan jaringan tumor diisolasi untuk mengukur kadar VEGF dan HIF1 α dengan ELISA. Hasil penelitian ini menunjukkan pemberian nanodiamond-quercetin berpengaruh terhadap peningkatan kadar p53 pada kelompok P3 jika dibandingkan dengan kelompok K- sebesar 169,9 %. Terdapat penurunan kadar VEGF pada kelompok P3 jika dibandingkan dengan kelompok K- sebesar 27,4 %. Terdapat penurunan kadar HIF1 α pada kelompok P3 jika dibandingkan dengan K- sebesar 76,8 %. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian quercetin yang dikonjugasikan dengan nanodiamond dapat berpengaruh terhadap peningkatan kadar p53, penurunan kadar VEGF, dan HIF1 α pada *R. norvegicus* yang diinduksi kanker usus besar.

Kata kunci: HIF1 α , Kanker usus besar, Nanodiamond, p53, Quercetin, VEGF.

Tarwiyatur Rohmah, 2022. Potential of Nanodiamond-Quercetin as an Anti-Cancer Compound with Indicators of P53, VEGF and HIF1 α levels in *Rattus norvegicus* induced by *N-Methyl-N-Nitrosourea*. This thesis under the guidance of Prof. Dr. Hj. Sri Puji Astuti Wahyuningsih, M.Sc. and Firli Rahmah Primula Dewi, M.Sc., Ph.D. Department of Biology, Faculty of Science and Technology, Airlangga University, Surabaya.

ABSTRACT

Cancer is a disease caused by tissue cells that grow in the body abnormally, so that it becomes a chronic disease. Quercetin is a flavonoid compound that has polyphenol compounds which are effective therapeutic agents against various types of anticancer. This study aims to determine the effect of conjugation quercetin with nanodiamond as an anti-cancer compound for the treatment of colon cancer through an in vivo test on rats (*Rattus norvegicus*) induced by N-methyl-n-nitrosourea (MNU) on increasing p53 levels, vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia inducible factor 1 α (HIF1 α). This study used a completely randomized design with 24 female rats divided into 6 treatment groups; KN: normal control, K-: negative control, K+: positive control, P1: MNU 10 mg/kg BW and nanodiamond with doses adjusted to those given in group P3, P2: MNU 10 mg/kg BW and quercetin 40 mg/kg BW, P3: MNU 10 mg/kg BW and nanodiamond-quercetin 40 mg/kg BW. Blood serum was isolated to measure p53 levels while tumor tissue was isolated to measure VEGF and HIF1 α levels by ELISA. The results of this study showed that the administration of nanodiamond-quercetin had an effect on increasing p53 levels in P3 group compared to the K- group by 169.9%. There was a decreased in VEGF levels in P3 group compared to the K- group by 27.4%. There was a decreased in HIF1 α levels in P3 group compared to K- by 76.8%. The result shows that the administration of quercetin conjugated with nanodiamonds can increased p53 levels, while decreased VEGF levels, and HIF1 α in levels *R. norvegicus* induced colon cancer.

Keywords: Colon cancer, HIF1 α , Nanodiamond, p53, Quercetin, VEGF.

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	iv
SURAT PERNYATAAN ORISINILITAS	v
KATA PENGANTAR.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Asumsi Penelitian	4
1.5 Hipotesis Penelitian	5
1.5.1 Hipotesis kerja.....	5
1.5.2 Hipotesis statistik	5
1.6 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Nanodiamond.....	7
2.2 Quercetin	10
2.3 MNU (N-Methyl-N-Nitrosourea)	11
2.4 Protein P53	13
2.5 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	16

2.6 <i>Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (HIF-1α)</i>	17
BAB III METODE PENELITIAN	19
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	19
3.2 Alat dan Bahan	19
3.3 Rancangan Penelitian.....	20
3.4 Variabel Penelitian	21
3.4.1 Variabel bebas.....	21
3.4.2 Variabel terikat.....	21
3.4.3 Variabel kontrol.....	21
3.5 Kerangka Operasional Penelitian	22
3.6 Cara Kerja	23
3.6.1 Pembuatan larutan MNU.....	23
3.6.2 Pembuatan nanodiamond dan quercetin.....	23
3.6.3 Induksi kanker usus besar dengan MNU dan pemberian nanodiamond-quercetin	23
3.6.4 Pembedahan hewan coba	24
3.6.5 Pengukuran kadar p53, VEGF, dan HIF1 α	24
3.7 Analisis Data	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	26
4.1 Hasil Penelitian	26
4.1.2 Pengukuran kadar p53	27
4.1.2 Pengukuran kadar VEGF	29
4.1.3 Pengukuran kadar HIF1 α	30
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	39
5.1 Kesimpulan	39
5.2 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	47

DAFTAR TABEL

No	Judul Tabel	Halaman
3.1	Perlakuan pada tiap kelompok	24
4.1	Data ukuran kompleks nanodiamond-quercetin	27

DAFTAR GAMBAR

No	Judul Gambar	Halaman
2.1	Tipe nanodiamond berdasarkan metode sintesis dan aplikasinya	8
2.2	Struktur dasar nanodiamond dengan permukaan gugus fungsional	8
2.3	Struktur kimia quercetin	10
2.4	Struktur kimia MNU	11
2.5	Mekanisme respon kerusakan DNA yang dimediasi p53	14
2.6	Regulasi jnk dalam menginduksi apoptosis	15
2.7	Fungsi VEGF pada tumor	16
3.1	Kerangka operasional	22
4.1	Hasil pengamatan SEM senyawa quercetin yang berkonjugasi dengan nanodiamond (40.000x)	26
4.2	Perbandingan konsentrasi p53 dari jaringan tumor usus besar pada masing-masing kelompok	28
4.3	Perbandingan konsentrasi VEGF dari serum darah pada masing-masing kelompok	29
4.4	Perbandingan konsentrasi HIF1 α dari jaringan usus besar pada masing-masing kelompok	31

DAFTAR LAMPIRAN

No	Judul Gambar	Halaman
1	Data hasil ELISA konsentrasi P53 pada masing-masing kelompok	45
2	Data hasil ELISA konsentrasi VEGF pada masing-masing kelompok	48
3	Data hasil ELISA konsentrasi HIF1 α pada masing-masing kelompok	51