

**POTENSI *NANODIAMOND-QUERCETIN* UNTUK
MENURUNKAN KADAR *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9)
DAN *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) PADA *Rattus norvegicus*
YANG DIINDUKSI *N-Methyl-N-Nitrosourea* (MNU)**

SKRIPSI



SEPHIA TIARA MARVIELLA

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

2022

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**POTENSI NANODIAMOND-QUERCETIN UNTUK
MENURUNKAN KADAR *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9)
DAN *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) PADA *Rattus norvegicus*
YANG DIINDUKSI *N-Methyl-N-Nitrosourea* (MNU)**

SKRIPSI



SEPHIA TIARA MARVIELLA

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

2022

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**POTENSI NANODIAMOND-QUERCETIN UNTUK MENURUNKAN
KADAR *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) DAN *Carcinoembryonic
Antigen* (CEA) PADA *Rattus norvegicus* YANG DIINDUKSI *N-Methyl-N-
Nitrosourea* (MNU)**

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains Bidang Biologi
pada Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga

Sephia Tiara Marviella
NIM 081811433096

Disetujui oleh,

Pembimbing I

Pembimbing II


Prof. Dr. Sri Puji Astuti Wahyuningsih, M. Si.
NIP. 196602211992032001


Firlirahmah Primula Dewi, M. Si., Ph.D.
NIP. 199012122019083201

SKRIPSI

POTENSI NANODIAMOND-QUERCETIN...

SEPHIA TIARA

LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI

Judul : Potensi *Nanodiamond-Quercetin* untuk Menurunkan Kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) pada *Rattus norvegicus* yang Diinduksi *N-Methyl-N-Nitrosourea* (MNU).

Nama Penyusun : Sephia Tiara Marviella

NIM : 081811433096

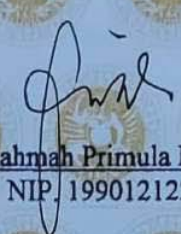
Tanggal Ujian : 14 Juli 2022

Disetujui oleh,

Pembimbing I

Pembimbing II


Prof. Dr. Sri Puji Astuti Wahyuningsih, M. Si.
NIP. 196602211992032001


Firli Rahmah Primula Dewi, M. Si., Ph.D.
NIP. 199012122019083201

Mengetahui,
Ketua Departemen Biologi
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga


Prof. Dr. Sri Puji Astuti Wahyuningsih, M. Si.
NIP. 196602211992032001

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan, namun tersedia di perpustakaan 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 merupakan hak milik Universitas Airlangga

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Sephia Tiara Marviella

NIM : 081811433096

Program Studi : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Universitas : Universitas Airlangga Surabaya

Jenjang : Strata 1 (S1)

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

“POTENSI NANODIAMOND-QUERCETIN UNTUK MENURUNKAN KADAR *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) DAN *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) PADA *Rattus norvegicus* YANG DIINDUKSI *N-Methyl-N-Nitrosourea* (MNU)”

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

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 20 Juli 2022



Sephia Tiara Marviella

081811433096

Sephia Tiara Marviella, 2022. **Potensi *Nanodiamond-Quercetin* untuk Menurunkan Kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) pada *Rattus norvegicus* yang Diinduksi *N-Methyl-N-Nitrosourea* (MNU).** Skripsi ini di bawah bimbingan Prof. Dr. 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

Quercetin adalah senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker pada usus besar tetapi memerlukan dosis tinggi sehingga memerlukan *drug delivery* untuk menargetkan langsung pada sel endotel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi *quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* dapat menurunkan kadar MMP-9 dan CEA serta mencegah terjadinya metastasis pada kanker usus besar *Rattus norvegicus* yang diinduksi *N-Methyl N-Nitrosourea* (MNU). *R. norvegicus* betina berusia 4 minggu sejumlah 24 ekor dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Terdapat kelompok perlakuan KN yaitu kontrol normal. K-, K+, ND, Q, dan NDQ diinduksi dengan MNU dengan dosis 10 mg/kgBB dilakukan 3 kali seminggu secara *intrarectal*. K+ diberi *capecitabine* dengan dosis 12,5 mg/kgBB dilakukan 2 kali seminggu secara *intraoral*. ND diberi *nanodiamond*, Q diberi *quercetin*, dan NDQ diberi *nanodiamond-quercetin* sebanyak 2 kali seminggu secara *intraperitoneal*. Sampel yang digunakan untuk ELISA adalah serum darah dan untuk pengamatan metastasis yaitu organ hati, dan paru-paru. Kadar MMP-9 pada K- ($9.987,500 \pm 170,514$) mengalami penurunan signifikan pada NDQ ($8.851,250 \pm 410,901$) pg/mL. Kadar CEA pada K- ($13,410 \pm 0,805$) mengalami penurunan signifikan pada NDQ ($8,524 \pm 0,632$) ng/mL. Metastasis yang terbentuk pada paru-paru dan hati yaitu terdapat ($6,00 \pm 0,82$) dan ($6,25 \pm 0,50$) buah pada K- dan mengalami penurunan signifikan yaitu terdapat ($2,00 \pm 0,82$) dan ($3,00 \pm 1,83$) buah pada NDQ. *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* menurunkan kadar MMP-9 dan CEA, serta mencegah metastasis.

Kata kunci: *quercetin*, *nanodiamond*, kanker usus besar, MMP-9, CEA, metastasis

Sephia Tiara Marviella, 2022. **Potential of Nanodiamond-Quercetin to Reduce Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in N-Methyl-N-Nitrosourea (MNU) Induced *Rattus norvegicus***. This thesis is under the guidance of Prof. Dr. Sri Puji Astuti Wahyuningsih, M.Si. and Firli Rahmah Primula Dewi, M.Si., Ph.D. Biology Departement, Faculty of Sains and Technology, Airlangga University, Surabaya.

ABSTRACT

Quercetin is a compound that can inhibit the growth of cancer cells in the colon but requires high doses so it requires drug delivery to target cancer endothelial cells directly. This study aims to determine the potential of quercetin conjugated with nanodiamonds to reduce MMP-9 and CEA levels and prevent metastases in N-Methyl N-Nitrosourea (MNU) induced *Rattus norvegicus* colon cancer. 24 female *R. norvegicus* aged 4 weeks were divided into 6 treatment groups. There were KN treatment groups, namely normal controls, K-, K+, ND, Q, and NDQ induced with MNU at a dose of 10 mg/kgBW administered 3 times a week intrarectally. K+ was given capecitabine at a dose of 12.5 mg/kgBW administered intraorally 2 times a week. ND was given nanodiamonds, Q was given quercetin, and NDQ was given nanodiamond-quercetin 2 times a week intraperitoneally. The samples used for ELISA were blood serum and for observation of metastases, namely liver and lung tissue. MMP-9 levels in K- ($9.987.500 \pm 170.514$) experienced a significant decrease in NDQ ($8.851.250 \pm 410.901$) pg/mL. CEA levels in K- ($13,410 \pm 0,805$) experienced a significant decrease in NDQ ($8,524 \pm 0,632$) ng/mL. Metastases formed in the lungs and liver were (6.00 ± 0.82) and (6.25 ± 0.50) in K- and experienced a significant decrease, namely (2.00 ± 0.82) and (3.00 ± 1.83) pieces on the NDQ. Quercetin conjugated with nanodiamond reduces MMP-9 and CEA levels, and prevents metastasis.

Keywords: quercetin, nanodiamond, colorectal cancer, MMP-9, CEA, metastases

KATA PENGANTAR

Segala Puji Syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanu Wata'ala atas rahmat dan hidayah-Nya penulisan skripsi yang berjudul “**Potensi *Nanodiamond-Quercetin* untuk Menurunkan Kadar MMP-9 dan CEA pada *Rattus norvegicus* yang Diinduksi *N-Methyl-N-Nitrosourea***” dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan skripsi ini merupakan bagian penelitian dari Prof. Dr. Sri Puji Astuti Wahyuningsih, M. Si. dan Bu Firli Rahmah Primula Dewi, M. Si., Ph.D. dengan judul “**Perkembangan dari *Quercetin-Nanodiamond* untuk Menghambat Pertumbuhan Kanker di Kanker Usus Besar**”.

Skripsi ini dapat terselesaikan atas karunia Allah SWT dan dukungan berbagai pihak yang telah memberikan bimbingan, bantuan, dan semangat kepada penulis, sehingga penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Sri Puji Astuti Wahyuningsih, M. Si. sebagai Ketua Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi serta pembimbing I yang telah membagikan ilmu, bimbingan, dan saran selama penyusunan skripsi ini.
2. Firli Rahmah Primula Dewi, S.Si., M.Si., Ph.D. sebagai pembimbing II yang telah membagikan ilmu, bimbingan, dan saran selama penyusunan skripsi ini.
3. Hari Soepriandono, S.Si., M.Si. sebagai penguji III yang telah membagikan, kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan proposal hingga skripsi.
4. Dr. Junairiah, M.Kes. sebagai penguji IV yang telah membagikan, kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi.
5. Seluruh dosen dan staf pengajar Departemen Biologi yang telah mengajarkan banyak ilmu dan kebaikan serta berbagai pengalaman.
6. Keluarga tersayang: Bapak Iwan dan Ibu Ezra serta Adik Anoegrah yang telah mendoakan, memberikan motivasi, semangat, perhatian, dan dukungan.

7. Rekan tim penelitian: Saudara Rasyidah Fauzia Ahmar, S.Si., M.Si; Adelah, Bimaji, Tata, dan Umi atas kerja sama, bantuan tenaga, dan pikiran selama penelitian hingga skripsi.
8. Teman-teman S1 Biologi angkatan 2018 atas segala kesempatan berbagi suka duka dan dukungan.
9. Sahabat terbaik: Aisyah, Elsalisa, Lunace, dan Michael yang tidak bosan memberikan motivasi dan semangat.
10. Orang yang sudah menemani dan memberikan dukungan selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi: Melvin Ardian Wirabrata.

Penulis menyadari bahwa naskah skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Penulis dengan senang hati menerima segala kritik dan saran yang membangun untuk menyempurnakan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis mengucapkan terima kasih dan semoga dapat dipahami bagi siapapun yang membacanya.

Surabaya, 26 Juni 2022

Sephia Tiara Marviella

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI	iii
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Asumsi Penelitian	5
1.5 Hipotesis Penelitian	5
1.5.1 Hipotesis kerja	5
1.5.1 Hipotesis statistik	6
1.6 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 <i>Nanodiamond</i>	7
2.2 <i>Quercetin (3,3',4',5,6-pentahydroxyflavone)</i>	8
2.3 <i>Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)</i>	10
2.4 <i>Carcinoembryonic Antigen (CEA)</i>	12
2.5 Metastasis	13
2.6 Usus Besar	14
2.6.1 Histologi usus besar	14
2.6.2 Kanker usus besar	15
2.7 <i>N-Methyl N-Nitrosourea (MNU)</i>	18
BAB III METODE PENELITIAN	20

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	20
3.2 Alat dan Bahan	20
3.2.1 Alat penelitian.....	20
3.2.2 Bahan penelitian.....	20
3.3 Rancangan Penelitian.....	21
3.4 Variabel Penelitian	22
3.5 Prosedur Penelitian.....	22
3.5.1 Preparasi dan induksi kanker usus besar dengan pemberian MNU pada <i>R. norvegicus</i>	22
3.5.2 Coating <i>quercetin</i> pada <i>nanodiamond</i> dan pemberian perlakuan pada <i>R. norvegicus</i>	22
3.5.3 Pembedahan dan pengamatan metastasis	23
3.5.4 Isolasi serum darah <i>R. norvegicus</i>	23
3.5.5 Pengukuran kadar MMP-9 menggunakan ELISA	24
3.5.6 Pengukuran kadar CEA menggunakan ELISA.....	25
3.6 Analisis Data	25
3.7 Kerangka Penelitian.....	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Hasil Penelitian	28
4.1.1 Konjugasi <i>quercetin</i> dengan <i>nanodiamond</i> berdasarkan hasil pengamatan analisis <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	28
4.1.2 Potensi <i>quercetin</i> yang berkonjugasi dengan <i>nanodiamond</i> dapat menurunkan kadar MMP-9 kanker usus besar pada <i>R. noervegicus</i> yang diinduksi MNU.....	29
4.1.2 Potensi <i>quercetin</i> yang berkonjugasi dengan <i>nanodiamond</i> dapat menurunkan kadar CEA kanker usus besar pada <i>R. noervegicus</i> yang diinduksi MNU.....	31
4.1.3 Potensi <i>quercetin</i> yang berkonjugasi dengan <i>nanodiamond</i> untuk mencegah terjadinya metastasis kanker usus besar pada organ paru-paru dan hati <i>R. noervegicus</i>	33
4.2 Pembahasan.....	37
BAB V KESIMPULAN & SARAN	42
5.1 Kesimpulan Penelitian	42
5.2 Saran Penelitian.....	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	52

DAFTAR TABEL

Nomor	Judul Tabel	Halaman
4.1	Jumlah tumor yang bermetastasis pada organ paru-paru	34
4.2	Jumlah tumor yang bermetastasis pada organ hati	36

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul Gambar	Halaman
2.1	Struktur <i>nanodiamond</i>	7
2.2	Struktur kimia <i>quercetin</i>	9
2.3	Peran <i>Matrix Metalloproteinase</i> (MMP-9) dalam proses pertumbuhan sel kanker	11
2.4	Proses terjadinya metastasis	13
2.5	Histologi normal usus besar <i>R. norvegicus</i> (pewarnaan HE & perbesaran 40x)	15
2.6	Histologi usus besar <i>R. norvegicus</i> yang sudah diinduksi MNU secara intrarectal (pewarnaan HE & perbesaran 50x)	16
2.7	Anatomi usus besar <i>R. norvegicus</i>	17
2.8	Anatomi kanker pada usus besar <i>R. norvegicus</i>	17
2.9	Struktur kimia <i>N-Methyl-N-Nitrosourea</i> (MNU)	19
3.1	Kerangka penelitian	26
4.1	Pengamatan analisis SEM senyawa <i>quercetin</i> yang berkonjugasi dengan <i>nanodiamond</i> (50.000x).	28
4.2	Kadar MMP-9 (pg/mL) dari sampel serum darah <i>R. norvegicus</i>	30
4.3	Kadar CEA (ng/mL) dari sampel serum darah <i>R. norvegicus</i>	32
4.4	Pengamatan metastasis pada organ paru-paru	35
4.5	Pengamatan metastasis pada organ hati	37

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Judul
1	Data Nilai Absorbansi dan Kurva Standar ELISA MMP-9
2	Data Kadar dan Hasil Analisis Data Statistik MMP-9
3	Data Nilai Absorbansi dan Kurva Standar ELISA CEA
4	Data Kadar dan Hasil Analisis Data Statistik CEA
5	Data Jumlah Tumor yang Terbentuk karena Metastasis