

**PENGARUH EKSTRAK ETHANOL PROPOLIS TERHADAP EKSPRESI
PROTEIN p53, APOPTOSIS DAN PROLIFERASI PADA
KULTUR SEL HEPATOMA (CELL LINE HepG2)**

TESIS



Oleh :
Erny Kumalasari
S961308003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS /
RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA
2017**

**PENGARUH EKSTRAK PROPOLIS TERHADAP EKSPRESI
PROTEIN p53, APOPTOSIS DAN PROLIFERASI PADA
KULTUR SEL HEPATOMA (*CELL LINE HepG2*)**

TESIS

Disusun untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Spesialis Penyakit
Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas
Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Oleh :

Erny Kumalasari

S961308003

Pembimbing :

Paulus Kusnanto, dr. SpPD-KGEH FINASIM

Prof. Dr. dr. H.M. Bambang Purwanto, dr. SpPD-KGH FINASIM

Sumardi, Drs. MM

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS /
RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

2017

LEMBAR PENGESAHAN

Penelitian dengan judul:

**PENGARUH EKSTRAK ETHANOL PROPOLIS TERHADAP EKSPRESI
PROTEIN p53, APOPTOSIS DAN PROLIFERASI PADA
KULTUR SEL HEPATOMA (CELL LINE HepG2)**

**Setuju untuk dipresentasikan pada
Hari/tanggal: 2017**

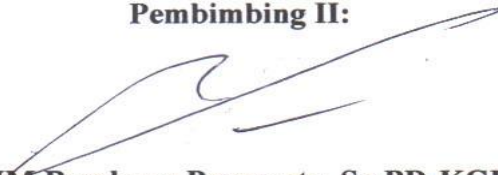
Pembimbing I:



dr. Paulus Kusnanto, SpPD-KGEH FINASIM

NIP. 19640320 199103 1 006

Pembimbing II:



Prof. Dr. dr. HM Bambang Purwanto, Sp.PD-KGH, FINASIM

NIP. 19480719.197609.1.001

Pembimbing/Konsultan Statistik:



Drs. Sumardi, MM

NIP. 1962908.19870.21.004

Telah diuji pada

Hari Kamis, 19 Oktober 2017

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : dr. Dhani Redhono, SpPD-KPTI, FINASIM

Anggota :

1. Prof. Dr. dr. HM. Bambang Purwanto, Sp.PD-KGH, FINASIM
2. dr. Paulus Kusnanto, Sp.PD-KGEH, FINASIM
3. Drs. Sumardi, MM

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Penulis menyatakan dengan sebesar-besarnya bahwa:

1. Tesis yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Ethanol Propolis Terhadap Ekspresi Protein P53, Apoptosis dan Proliferasi Pada Kultur Sel Hepatoma (*Cell Line HepG2*)” ini adalah karya penelitian penulis sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, maka penulis bersedia menerima sanksi, Tesis penulis dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surakarta, Oktober 2017

Erny Kumalasari
S961308003

KATA PENGANTAR

Puji syukur Alhamdulillahirabbil’alamin penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan tesis yang berjudul: Pengaruh Ekstrak Ethanol Propolis Terhadap Ekspresi Protein P53, Apoptosis dan

Proliferasi Pada Kultur Sel Hepatoma (*Cell Line HepG2*) ini dapat terselesaikan dengan baik. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam memperoleh Gelar Spesialis Penyakit Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang tinggi kepada:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
2. Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta, yang telah memberikan kemudahan dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
3. dr. Endang Agustinar, M.Kes sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi beserta seluruh jajaran staf direksi yang telah berkenan dan mengizinkan untuk menjalani program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof. Dr. HM. Bambang Purwanto, dr., SpPD, KGH, FINASIM selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Program Studi Ilmu penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi serta Pembimbing II yang telah memberikan ijin, bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis ini, serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
5. dr. Paulus Kusnanto, SpPD-KGEH, FINASIM selaku Pembimbing I yang telah memberikan ijin, bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis ini.
6. dr. Dhani Redhono, SpPD-KPTI, FINASIM selaku Penguji, yang telah membimbing dan memberikan pengarahan, bimbingan dan koreksi penulis dalam melaksanakan penyusunan tesis, selama program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

7. Drs. Sumardi, MM selaku pembimbing/ konsultan statistik penelitian, yang dengan kesabaran telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis.
8. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. HA Guntur Hermawan, dr., SpPD-KPTI FINASIM (alm), Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., SpPD-KR, FINASIM, Prof. Dr. Djoko Hardiman, dr., SpPD-KEMD FINASIM, dr. Suradi Maryono, SpPD-KHOM FINASIM, dr. Sumarmi Soewoto SpPD-KGER FINASIM, dr. Tatar Sumandjar, SpPD-KPTI FINASIM, dr. Tantoro Harmono, SpPD-KGEH FINASIM, dr. Tri Yuli Pramana SpPD-KGEH FINASIM, dr. Supriyanto Kartodarsono, SpPD-KEMD FINASIM, Dr. Sugiarto, dr., SpPD, KEMD, FINASIM, dr. Supriyanto Muktiatmojo, SpPD FINASIM, dr. Dhani Redhono, SpPD-KPTI FINASIM, dr. Wachid Putranto, SpPD-KGH, FINASIM, dr. Arifin, SpPD-KIC FINASIM, dr. Fatichati Budiningsih, SpPD-KGer FINASIM, dr. Agung Susanto, SpPD FINASIM, dr. Arief Nurudin SpPD FINASIM, dr. Agus Joko S, SpPD, FINASIM, dr. Yulyani Werdiningsih, SpPD FINASIM, dr. Sri Marwanta SpPD Mkes, dr. Aritantri D SpPD MSc, dr. Bayu Basuki Wijaya SpPD Mkes, dr. R. Satriyo SpPD Mkes, dr. Evi Nurhayatun SpPD Mkes, dr. Eva N SpPD Mkes, dr. Ratih Tri K SpPD, dr. Yudhi Hadjiyanto Sp. PD Mkes, dr. Agus Jati, Sp. PD, dr. Nurhasan Agung, SpPD Mkes, dr. Aryo Suseno, SpPD MKes, dan dr. Ratih Arianita, SpPD Mkes, dr. Didik Prasetyo, Sp. PD Mkes, dan dr. Warigit Dri Atmoko, Sp. PD Mkes yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.
9. Ayahanda dan Ibunda tercinta H. Sardjo dan Hj. Komarijah. Suamiku tercinta Andy Wasono S.Psi, M.Psi, ananda tersayang Putri Indriasari Wasono, calon buah hatiku, dan saudara saudaraku semua yang telah memberikan kasih sayang dan semangat dengan sabar dan tulus memberikan dorongan moril dan materiil dalam penyelesaian tesis ini dan proses menjalani program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam

10. Seluruh teman sejawat seperjuangan Residen Ilmu Penyakit Dalam yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis dalam penelitian ini dan selama menjalani pendidikan.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam persiapan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan tesis ini.

Surakarta, Oktober 2017

Penulis

Erny Kumalasari. S961308003. 2017. Pengaruh Ekstrak Propolis Terhadap Ekspresi Protein p53, Apoptosis dan Proliferasi Pada Kultur Sel Hepatoma (Cell Line HepG2). TESIS. Pembimbing I : dr Paulus Kusnanto SPPD-KGEH, FINASIM, Pembimbing II : Prof. Dr. dr. H. Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM.

ABSTRAK

Latar Belakang

Kanker hati atau hepatoma merupakan kanker peringkat kelima pada laki laki dan salah satu kanker dengan mortalitas tinggi di dunia. Terapi kanker hati selama ini masih memberikan hasil yang kurang memuaskan. Pengembangan propolis merupakan strategi baru sebagai terapi adjuvant yang diharapkan dapat mengoptimalkan terapi standar yang ada. Peran propolis pada keganasan terkait kemampuannya dalam meningkatkan ekspresi p53, menginduksi apoptosis dan aktivitas anti proliferasi. Penelitian in vitro, menunjukkan propolis memiliki aktivitas proapoptosis pada berbagai jenis sel kanker, salah satunya sel kanker hati.

Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian propolis terhadap ekspresi protein p53, apoptosis dan proliferasi pada kultur sel hepatoma (*Cell Line HepG2*).

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan eksperimental kuasi dengan menggunakan *post test with non equivalent control group design*. Penelitian ini menggunakan kultur sel *HepG2* (Sel kanker hati) dengan pemberian ekstrak ethanol propolis (EEP). Pengamatan ekspresi p53 dengan metode imunositokimia, pengamatan proliferasi dengan *MTT assay*, sedangkan pengamatan apoptosis dengan *flowcytometry*. Analisis statistik menggunakan uji ANOVA dilanjutkan Post Hoc Test.

Hasil Penelitian

EEP cenderung menekan viabilitas sel *HepG2* dengan IC50 sebesar 61µg/ml. Pemberian EEP meningkatkan ekspresi protein p53 pada dosis efektif 122µg/ml (2 IC50 EEP). Konsentrasi minimal 61µg/ml (IC50 EEP) merupakan konsentrasi paling efektif dalam menekan proliferasi. Pada induksi apoptosis konsentrasi paling efektif adalah 30,5µg/ml (½ IC50 EEP).

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan EEP mampu menekan viabilitas sel *HepG2*. Pemberian EEP mampu meningkatkan ekspresi protein p53 dengan konsentrasi 122µg/ml (2IC50EEP). EEP pada konsentrasi minimal 61µg/ml (IC50) menurunkan proliferasi yang efektif pada sel *HepG2*. EEP pada konsentrasi 30,5µg/ml (1/2IC50) menginduksi apoptosis secara efektif pada sel *HepG2*.

Kata kunci : EEP, cell line HepG2, P53, apoptosis, proliferasi

Erny Kumalasari. S961308003. 2017. Effect of Ethanol Extract Of Propolis In P53 Expression, Apoptosis And Proliferation In Hepatoma Cell Culture (Cell Line *HepG2*). Thesis. Supervisor I: dr. Paulus Kusnanto, SpPD-KGEH, FINASIM, Supervisor II: Prof. Dr. dr. Bambang Purwanto, SpPD-KGH FINASIM. PPDS I Internal Medicine Program. Sebelas Maret University Surakarta

ABSTRACT

Background

Liver cancer or hepatoma is the fifth ranked cancer in men and one of the highest risk cancer in the world. Liver cancer therapy has been providing results that are less satisfactory. The development of propolis is a new strategy as an adjuvant therapy that is expected to optimize existing standard therapy. The role of propolis in malignancy related to its ability to increase p53 expression, induce apoptosis and anti proliferation activity. Research in vitro, showed propolis has pro apoptotic activity in various types of cancer cells, one of the liver cancer cells.

Objectives

This study aim to determine the effect of propolis on the expression of p53 protein, apoptosis and proliferation in hepatoma cell culture (Cell line HepG2)

Methods

This type of research is a quasi experimental using post test with non equivalent control group design. This study was conducted on cell cultures HepG2 (liver cancer cells) with ethanol extract of propolis. Observation of p53 expression by immunocytochemical method, proliferation observation with MTT assay, whereas apoptosis observation with flowcytometry. Statistical analysis using ANOVA continue with Post Hoc Test.

Results

EEP tends to suppress the viability of HepG2 cells with IC50 of 61µg/ml. Administration of EEP increases p53 protein expression at effective doses 122µg/ml(2 IC50). A minimum concentration of 61µg/ml (1IC50) is the most effective concentration in suppressing proliferation. At apoptosis induction the most effective concentration is 30,5µg/ml (1/2IC50).

Conclusions

This study shows EEP was able to suppress viability of HepG2 cell. EEP can increase the expression of p53 protein with concentration 122µg/ml (2IC50). EEP at concentration at least 61µg/ml(IC50) decrease the effective proliferation of HepG2 cell. EEP at concentration of 30,5µg/ml (1/2IC50) induced the most effective apoptosis in HepG2 cell.

Keywords: EEP, cell line HepG2, P53, apoptosis, proliferation

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| Halaman Judul | ii |
| Lembar Pengesahan | iii |
| Pernyataan Keaslian dan Persyaratan Publikasi..... | iv |
| Kata Pengantar | v |
| Abstrak | ix |
| Abstract | x |
| Daftar Isi | xi |

| | |
|--|----------|
| Daftar Gambar | xv |
| Daftar Tabel | xviii |
| Daftar Lampiran..... | xx |
| Daftar Singkatan | xxi |
| BAB I. PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1 Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 4 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 4 |
| 1. Tujuan umum | 4 |
| 2. Tujuan khusus..... | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 5 |
| 1. Manfaat teoritis | 5 |
| 2. Manfaat praktis | 5 |
| BAB II. LANDASAN TEORI..... | 6 |
| 2.1 Tinjauan Pustaka | 6 |
| 1. Kanker | 6 |
| 2. Kanker Hepatoseluler..... | 6 |
| a. Epidemiologi..... | 6 |
| b. Faktor Resiko..... | 8 |
| c. Patogenesis..... | 12 |
| d. Diagnosa Karsinoma hepatoseluler..... | 13 |
| e. Staging dan terapi..... | 15 |
| 3. Sel HepG2 | 17 |
| 4. Protein P53 | 18 |
| a. Struktur p53..... | 19 |

| | |
|--|-----------|
| b. Peran P53..... | 21 |
| 5. Apoptosis..... | 26 |
| 6. Proliferasi | 33 |
| 7. Propolis..... | 34 |
| a. Definisi propolis..... | 34 |
| b. Kandungan kimia propolis | 35 |
| c. Aktivitas biologis propolis | 38 |
| 8. Ekstraks Propolis..... | 41 |
| a. Definisi | 41 |
| b. Cairan pelarut..... | 41 |
| 2.2 Kerangka Pikir..... | 43 |
| 2.3 Hipotesis Penelitian..... | 44 |
| BAB III. METODE PENELITIAN | 45 |
| 4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian..... | 45 |
| 4.2 Variabel Penelitian | 46 |
| 4.3 Definisi Operasional..... | 46 |
| 4.4 Bahan dan Alat Penelitian | 48 |
| 4.5 Jalannya Penelitian | 51 |
| 4.6 Alur Penelitian..... | 63 |
| 4.7 Analisis Penelitian..... | 64 |
| 4.8 Jadwal Penelitian..... | 66 |
| BAB IV. HASIL PENELITIAN..... | 67 |
| 4.1 Hasil Penelitian | 67 |
| a. Uji sitotoksisitas dengan <i>MTT assay</i> untuk menetapkan nilai IC50 ekstrak ethanol propolis dan sorafenib..... | 67 |

| | | |
|--|-----|--------|
| b. Pengamatan ekspresi P53..... | 70 | c. Uji |
| induksi apoptosis EEP pada sel <i>HepG2</i> dengan | | |
| <i>flowcytometry</i> | 73 | |
| d. Uji pengaruh proliferasi EEP pada sel <i>HepG2</i> dengan | | |
| <i>doubling time</i> | 76 | |
| 4.2 Analisis Hasil Penelitian..... | 80 | |
| 4.3 Deskripsi Variabel Penelitian | 82 | |
| 1. Variabel Ekspresi Protein p53 | 83 | |
| 2. Variabel Proliferasi..... | 85 | |
| 3. Variabel Ekspresi Apoptosis..... | 92 | |
| 4.4 Analisis pengaruh pemberian EEP terhadap ekspresi protein p53, | | |
| proliferasi dan apoptosis..... | 94 | |
| 1. Variabel Ekspresi Protein p53 | 94 | |
| 2. Variabel Proliferasi..... | 101 | |
| a. Proliferasi 24 jam | 101 | |
| b. Proliferasi 48 jam..... | 109 | |
| c. Proliferasi 72 jam..... | 117 | |
| 3. Variabel Apoptosis..... | 125 | |
| BAB V. PEMBAHASAN | 133 | |
| 5.1 Berdasarkan pendekatan prinsip ontologi | 133 | |
| 5.2 Berdasarkan Pendekatan Prinsip Epistemologi | 134 | |
| 5.3 Berdasarkan Prinsip Aksiologi | 136 | |
| 5.4 Nilai Kebaruan penelitian | 137 | |
| 5.5 Keterbatasan Penelitian..... | 138 | |
| BAB VI. PENUTUP..... | 139 | |

| | |
|----------------------|-----|
| 6.1 Kesimpulan | 139 |
| 6.2 Saran | 140 |
| DAFTAR PUSTAKA | 141 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 2.1. Algoritme Diagnosis Karsinoma Hepatoseluler | 14 |
| Gambar 2.2. Staging HCC | 16 |
| Gambar 2.3. Struktur p53..... | 19 |
| Gambar 2.4. Peran p53 dalam mempertahankan Integritas genom..... | 22 |
| Gambar 2.5. Peran p53 dalam proses apoptosis..... | 25 |
| Gambar 2.6. Proses karsinogenesis akibat kegagalan peran p53..... | 26 |
| Gambar 2.7. Apoptosis jalur ekstrinsik dan intrinsik | 29 |
| Gambar 2.8. Diagram jalur p53dalam meregulasi siklus sel dan apoptosis.. | 31 |
| Gambar 2.9. Kerangka pikir..... | 43 |
| Gambar 3.1. Skema pengisian plat mikrokultur uji toksisitas | 55 |
| Gambar 3.2 Skema pengisian plat mikrokultur untuk pengamatan ekspresi p53..... | 57 |
| Gambar 3.3 Alur Penelitian..... | 63 |
| Gambar 4.1. Pembentukan kristal formazan setelah pemberian reagen <i>yellow MTT</i> | 68 |

- Gambar 4.2. Hasil pengecatan imunositokimia perbesaran 400 kali untuk ekspresi p53 pada sel *HepG2* setelah perlakuan dan inkubasi selama 24 jam pada kelompok dengan EEP konsentrasi 2IC50 (a), IC50 (b), ½ IC50 (c), kelompok dengan sorafenib (d), kelompok IC50 EEP + sorafenib (e) dan kelompok kontrol (f)..... 72
- Gambar 4.3. Gambar sel *HepG2* dengan perbesaran 400 kali, untuk uji apoptosis setelah inkubasi 24 jam pada EEP konsentrasi 2 IC50 (a), IC50 (b), ½ IC50 (c), kelompok IC50 EEP + sorafenib (d), kelompok sorafenib (e) dan kelompok kontrol (f).. 74
- Gambar 4.4. Hasil *flowcytometry* sel *HepG2* setelah perlakuan dan inkubasi selama 24 jam pada kelompok 2 IC50 EEP (a), kelompok IC50 EEP (b), ½ IC50 EEP (c), kelompok IC50 sorafenib (d),kelompok IC50 EEP + sorafenib(e), dan kelompok kontrol (f).....75
- Gambar 4.5. Gambar sel *HepG2* dengan perbesaran 100 kali, untuk uji proliferasi setelah inkubasi 24 jam pada kelompok 2 IC50 EEP (a), kelompok IC50 EEP (b), kelompok ½ IC50 EEP (c), kelompok IC50 EEP + sorafenib (d), kelompok IC50 sorafenib (e), dan kelompok kontrol (f)..... 77
- Gambar 4.6. Gambar sel *HepG2* dengan perbesaran 100 kali, untuk uji proliferasi setelah inkubasi 48 jam pada kelompok 2 IC50 EEP (a), kelompok IC50 EEP (b), kelompok ½ IC50 EEP (c), kelompok IC50 EEP + sorafenib (d), kelompok IC50 sorafenib (e), dan kelompok kontrol (f)..... 78
- Gambar 4.7. Gambar sel *HepG2* dengan perbesaran 100 kali, untuk uji proliferasi setelah inkubasi 72 jam pada kelompok 2 IC50 EEP (a), kelompok IC50

| | |
|---|----|
| EEP (b), kelompok $\frac{1}{2}$ IC50 EEP (c), kelompok IC50 EEP + sorafenib (d), kelompok IC50 sorafenib (e), dan kelompok kontrol (f)..... | 79 |
| Gambar 4.8. Perbandingan Nilai Rata-rata Ekspresi Protein p53 Antar Kelompok Sampel..... | 85 |
| Gambar 4.9. Perbandingan Nilai Rata-rata Proliferasi-24 Antar Kelompok Sampel..... | 88 |
| Gambar 4.10. Perbandingan Nilai Rata-rata Proliferasi-48 Antar Kelompok Sampel..... | 90 |
| Gambar 4.11. Perbandingan Nilai Rata-rata Proliferasi-72 Antar Kelompok Sampel..... | 91 |
| Gambar 4.12. Perbandingan Nilai Rata-rata Apoptosis Antar Kelompok Sampel..... | 93 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 2.1. Senyawa utama dari propolis..... | 37 |
| Tabel 3.1. Jadwal penelitian..... | 66 |

| | |
|---|-----|
| Tabel 4.1. Nilai rata rata persentase viabilitas sel <i>HepG2</i> dan nilai IC ₅₀ bahan uji dengan metode <i>MTT assay</i> | 69 |
| Tabel 4.2 Deskripsi dan Uji Normalitas Variabel Ekspresi Protein p53..... | 83 |
| Tabel 4.3. Deskripsi dan Uji Normalitas Variabel Proliferasi..... | 85 |
| Tabel 4.4. Deskripsi dan Uji Normalitas Variabel Apoptosis..... | 92 |
| Tabel 4.5 Hasil Pengujian (ANOVA) Variabel Ekspresi Protein p53 menurut Kelompok Sampel..... | 94 |
| Tabel 4.6. Penelusuran Beda Dua Mean Variabel Ekspresi Protein p53 antar Kelompok Sampel | 96 |
| Tabel 4.7. Hasil Pengujian ANOVA Variabel Proliferasi-24 Menurut Kelompok Sampel..... | 102 |
| Tabel 4.8. Penelusuran Beda Dua Mean Variabel Proliferasi-24 Antar Kelompok Sampel | 103 |
| Tabel 4.9. Hasil Pengujian ANOVA Variabel Proliferasi-48 menurut Kelompok Sampel..... | 109 |
| Tabel 4.10. Penelusuran Beda Dua Mean Variabel Proliferasi-48 antar Kelompok Sampel..... | 113 |
| Tabel 4.11. Hasil Pengujian ANOVA Variabel Proliferasi-72 menurut Kelompok Sampel..... | 118 |
| Tabel 4.12. Penelusuran Beda Dua Mean Variabel Proliferasi-72 antar Kelompok Sampel | 119 |
| Tabel 4.13. Hasil Pengujian (ANOVA) Variabel Apoptosis menurut Kelompok Sampel..... | 126 |
| Tabel 4.14. Penelusuran Beda Dua Mean Variabel Apoptosis antar Kelompok Sampel..... | 127 |

LAMPIRAN

- Lampiran 1. Ethical clearance.....
- Lampiran 2. Sertifikat kursus kultur jaringan
- Lampiran 3. Absorbansi sel *HepG2* setelah pemberian bahan uji
- Lampiran 4. Persentase viabilitas sel *HepG2* setelah pemberian bahan uji
- Lampiran 5. Analisis regresi linear untuk menentukan IC50 EEP
- Lampiran 6. Analisis statistik untuk memastikan kemaknaan perbedaan ekspresi p53 pada sel *HepG2* pada keenam kelompok.....

- Lampiran 7. Analisis statistik untuk memastikan kemaknaan perbedaan persentase apoptosis sel *HepG2* pada keenam kelompok perlakuan.....
- Lampiran 8. Analisis statistik untuk memastikan kemaknaan perbedaan persentase proliferasi sel *HepG2* pada keenam kelompok perlakuan.....
- Lampiran 9. Dokumentasi penelitian.....

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------|------------------------------------|
| AFP | : Alpha Feto Protein |
| ATCC | : American Type Culture Collection |
| ATP | : Adenosin Triphospat |
| BCLC | : Barcelona Clinic Liver Cancer |
| Bcl-2 | : B-cell lymphoma |
| CAPE | : Caffaic Acid Phenethyl Ester |
| DNA | : Deoxyribonucleic Acid |
| EEP | : Ekstrak Ethanol Propolis |
| FasL | : Fas Ligan |
| FADD | : Fas Associated Death Domain |
| HCC | : Hepatocellular Carcinoma |
| HBV | : Hepatitis B Virus |

| | |
|--------|---|
| HCV | : Hepatitis C Virus |
| KHS | : Karsinoma Hepatoseluler |
| KM | : Kontrol Media |
| KS | : Kontrol Sel |
| LOH | : Lost of Heterozygote |
| MDM2 | : Murine Double Minute 2 |
| M | : Mitosis |
| miRNAs | : mikro RAs |
| PI | : Propium Iodida |
| RFA | : Radiofrequency Ablation |
| SDS | : Sodium Dodecyl Sulfate |
| TACE | : Transarterial chemoembolization |
| TNFR 1 | : Tumor Necrosis Factor Receptor Type 1 |
| TRADD | : TNF Receptor Associated Death Domain |
| TCF | : Tissue Culture Facility |
| YKI | : Yayasan Kanker Indonesia |