

**PENGARUH EKSTRAK KULIT MANGGIS
(*GARCINIA MANGOSTANA LINN*) PADA SEL HEPAR
TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI FORMALIN:
Studi ekspresi protein p53 dan jumlah kematian sel hepar.**

***THE EFFECTS OF MANGOSTEEN PEEL EXTRACT
(GARCINIA MANGOSTANA LINN) ON THE LIVER CELL
WISTAR RAT INDUCED FORMALIN: Study on p53 Protein
Expression and the Number of Liver Cells Death***



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

Afiana Rohmani

22010111400042

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2014**

TESIS

**PENGARUH EKSTRAK KULIT MANGGIS (*GARCINIA MANGOSTANA LINN*)
PADA SEL HEPAR TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI FORMALIN:
Studi ekspresi protein p53 dan jumlah kematian sel hepar.**

Disusun oleh :

Afiana Rohmani
NIM : 22010111400042

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada hari kamis tanggal 6 Februari 2014
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.Dr.dr. Sarjadi, Sp.PA (K)
NIP. 194412111971051001

Prof.Dr. dr.Winarto, DMM, SpMK,Sp.M(K)
NIP. 194906171978021001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof.Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes
NIP. 19590527 198603 2 001

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas No.17. Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Januari 2014

Afiana Rohmani
NIM. 22010111400042

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : dr Afiana Rohmani
NIM : 22010111400042
Tempat/Tanggal lahir : Surakarta 28 Februari 1978
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan
Alamat : Jl.Kinibalu Barat no 11, RT 2 RW 14, Jomblang
Semarang

Riwayat Pendidikan :

1. SDN Lamper Kidul Semarang : lulus 1990
2. SMP Negeri 2 Semarang : lulus 1993
3. SMA Negeri 1 Semarang : lulus 1996
4. FK UNDIP : lulus 2002

Riwayat Pekerjaan :

1. Tahun 2003 – sekarang : Dokter umum poliklinik PHC Surabaya cabang Semarang.
2. Tahun 2008 – sekarang : Staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang (UNIMUS)

Riwayat Keluarga

Nama Orang Tua

Ayah : Prof Dr. Djamaluddin Darwis , MA

Ibu : Siti Aminah

Nama Suami : Dr. Abdul Kohar Mudzakir SpPi, MSi

Nama Anak : M Fikri Maulana Kofi
Naila Ramadhani Kofi

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah robbil alamin... puji syukur tiada kira penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala kemudahan dan kelancaran yang telah dianugerahkan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini yang berjudul Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana Linn*) pada Sel Hepar Tikus Wistar yang Diinduksi Formalin: Studi Ekspresi Protein p53 dan Jumlah Kematian Sel Hepar, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh derajat sarjana S2 di bidang Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menghaturkan rasa terima kasih kepada

1. Prof Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM, MKes selaku Kepala Program Studi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi izin untuk bergabung menjadi mahasiswa di program studi yang beliau pimpin, serta selalu memberi support untuk menyelesaikan tesis ini.
2. Dr.Siti Moethmainnah Prihadi SpOG selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang (UNIMUS) yang telah berkenan memberikan ijin untuk mengambil S2 di bidang Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro.
3. Prof.Dr.dr. Sarjadi, Sp.PA (K) dan Prof. Dr. dr.Winarto, DMM, SpMK, SpM(K) selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu dengan penuh kesabaran untuk membimbing penulis dan memberikan dorongan semangat supaya segera menyelesaikan tesis ini.
4. Prof dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpPar(K) dan Dr.dr. RA Kisdjamiatun RMD, MSc selaku penguji yang telah berkenan memberikan kesempatan untuk tetap bisa melanjutkan tesis ini serta memberikan masukan-masukan berharga demi kesempurnaan tesis ini.
5. Dr. Noor Yazid SpPA dan dr. Dik Puspitasari SpPA selaku konsultan patologi anatomi pembacaan preparat yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing penulis agar pembuatan tesis ini cepat selesai.

6. Para guru besar dan dosen pengajar di lingkungan Magister Biomedik FK UNDIP atas ilmu yang disampaikannya ,yang senantiasa bermanfaat untuk kemajuan pendidikan kedokteran.
7. Pak Yuli dan teman-teman laboran di PAU FK UGM yang selalu memberikan bantuan untuk pemeliharaan dan perlakuan pada hewan coba.
8. Pak Por dan teman-teman laboran Patologi Anatomi yang selalu bersedia memberikan pertolongan dalam pembuatan preparat.
9. Mbak Nata, mbak Vika, mas Dul pegawai program studi Magister Biomedik FK UNDIP yang selalu siap membantu, memberi dorongan hingga tesis ini cepat selesai.
10. Bu Nanik, bu Ambar, bu Ratna, bu Rus, mbak Fitri dan sahabat-sahabat tercinta biomedik UNDIP angkatan 2011 yang selalu kompak bantu membantu dan ceria dalam segala hal ,selalu memberikan semangat dan dorongan dalam kebersamaan yang indah.
11. Sahabat-sahabat tercinta dosen dan staff FK UNIMUS yang tak henti-hentinya memberikan semangat dan dorongan supaya tesis ini cepat selesai.
12. Suami tercinta Abdul Kohar Mudzakir yang selalu ada dalam suka maupun duka, serta tidak putus-putusnya memberikan dorongan semangat dan motivasi agar penulis tidak putus asa dalam menyelesaikan tesis ini
13. Ayah dan Ibu tercinta atas kasih sayangnya sepanjang masa dan doa yang tiada henti demi kesuksesan penulis.
14. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis sangat menyadari bahwa tesis ini memiliki banyak kekurangan, mengharapkan saran serta kritik demi kesempurnaan tesis ini. Besar harapan bahwa tesis ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak khususnya dalam bidang biologi medik dan penggunaan obat herbal. Amien.

Semarang, Februari 2014

Penulis

Afiana Rohmani

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Daftar Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel	viii
Daftar Gambar	ix
Daftar Singkatan	x
Daftar Lampiran	xi
Abstrak	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Perumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.5 Originalitas Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Formalin	10
2.1.1. Definisi Formalin	10
2.1.2. Penggunaan Formalin.....	10
2.1.3. Efek toxic formalin	11

2.1.4. Metabolisme Formalin	14
2.1.5. Ambang batas toleransi formalin	16
2.2 Kematian Sel	17
2.2.1. Nekrosis Sel	19
2.2.2. Apoptosis	20
2.3 Ekspresi Protein P53	22
2.3.1 Sejarah p53	22
2.3.2 Pengertian protein p53	22
2.3.3.Fungsi protein p53	23
2.4 Kematian sel Hepar	24
2.5 Kulit Manggis	27
2.5.1 Klasifikasi Tanaman	27
2.5.2. Karakteristik Tanaman Manggis	27
2.5.3. Kandungan Kulit Manggis	29
2.5.4 Kajian Farmakologis Kulit Manggis	31
2.5.5 Kulit Manggis sebagai Anti oksidan	33
 BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Teori	37
3.2 Kerangka Konsep	38
3.3 Hipotesis Penelitian	38
 BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Ruang Lingkup penelitian	39
4.2 Rancangan penelitian	39
4.3 Populasi dan Sampel	40

4.4 Variabel Penelitian	42
4.5 Definisi Operasional	42
4.6. Cara dan skala pengukuran	44
4.7.Cara pengumpulan data	45
4.8. Pelaksanaan penelitian	52
4.9 Skema Alur Penelitian	54
4.10 Analisa Statistik	54
4.11 Etika Penelitian	55
BAB V. HASIL PENELITIAN	
5.1 Perbedaan jumlah ekspresi p53 sel hepar pada pemberian ekstrak kulit manggis pada tikus yang diinduksi formalin.....	57
5.2 Perbedaan jumlah kematian sel hepar pada pemberian ekstrak kulit manggis pada tikus yang diinduksi formalin	58
BAB VI. PEMBAHASAN	
6.1 Perbedaan jumlah ekspresi p53 sel hepar pada pemberian ekstrak kulit manggis pada tikus yang diinduksi formalin.....	61
6.2 Perbedaan jumlah kematian sel hepar pada pemberian ekstrak kulit manggis pada tikus yang diinduksi formalin.....	63
BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Simpulan	68
7.2 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Penelitian tentang efek toksik formalin dan kulit manggis	8
2. Perbedaan jumlah kematian sel hepar pada pemberian ekstrak kulit manggis pada tikus yang diinduksi formalin.....	58
3. Perbedaan jumlah kematian sel hepar pada tiap – tiap kelompok antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Buah Manggis	30
2	Struktur Kimia Xanthon	32
3	Bagan kerangka teori penelitian	37
4	Bagan kerangka konsep penelitian	38
5	Skema rancangan penelitian	39
6	Bagan alur penelitian	54
7	Gambar histopatologi pada pre penelitian.....	56
8	Gambar ekspresi p53 pada ketiga kelompok	58
9	Gambaran histopatologi pada ketiga kelompok	61
10	Gambaran histopatologi hepar tikus yang diberi formalin selama 2 minggu (pra penelitian), dengan hepar tikus yang diberi formalin selama 2 minggu lalu diberi placebo selama 1 minggu	68

DAFTAR SINGKATAN

BPOM	= Badan Pengawas Obat Makanan
ACGIH	= American Conference of Governmental and industrial Hygienist
NIOSH	= National Institute for Occupational Safety and Health
Ppm	= Part per Million
ROS	= Reactive Oxygen Species
SOD	= Superoxide dismutase
GML	= Garcinia Mangostana Linn
EKM	= Ekstrak Kulit Manggis
DPPH	= 2,2- diphenil 1- picrilhidrazil
GSH	= Gluthation
FDH	= formaldehyde dehidrogenase
ATP	= Adenin triphospat
IARC	= International Agency for Research on Cancer
CICAD	= Concise International Chemical Assesment Documents
WHO	= World Health Organization
DNA	= Deoxyribonucleic acid
NADH	= Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen
MPTP	= Mitokondiral Permeability Transition Pore
CDK	= Cyclin dependent kinase
MDA	= Malondialdehyde
PGE2	= Prostaglandin E2
COX	= Siklooksigenase
IHC	= Immunohistochemistry
PBS	= Phospat Buffer Salin

DAFTAR LAMPIRAN

1. Lembar hasil perhitungan kematian sel hepar
2. Perhitungan statistik dengan SPSS
3. Lembar ethical clearans
4. Foto kegiatan penelitian

ABSTRAK

Latar Belakang : Jejas kimia formalin dapat memacu terbentuknya senyawa reactive oxygen species (ROS) dan proses hipoksia histotoksik. Kulit manggis dikenal sebagai antioksidan alamiah dari kandungan xanton di dalamnya. Tujuan penelitian ini membuktikan pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap ekspresi protein p53 sel hepar dan jumlah kematian sel hepar pada tikus wistar yang diinduksi larutan formalin.

Metode Penelitian : tikus sejumlah 18 ekor yang telah diinduksi formalin peroral selama 2 minggu dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok pertama sebagai kelompok kontrol (K) diberi placebo, kelompok kedua (Perlakuan 1) diberi ekstrak kulit manggis 200mg/kgBB/hari dan kelompok ketiga (Perlakuan 2) diberi ekstrak kulit manggis 400mg/kgBB/hari. Perlakuan ini dilakukan selama 1 minggu. Setelah itu dianalisis perbedaan jumlah kematian sel hepar dan ekspresi protein p53.

Hasil : Hasil analisis statistik *One Way Anova* terdapat perbedaan jumlah kematian sel hepar pada ketiga kelompok dengan tingkat signifikansi $p=0,004$. Tidak terdapat ekspresi p53 baik pada ketiga kelompok.

Simpulan : Tidak terdapat ekspresi protein p53 pada sel hepar semua kelompok, yaitu baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Jumlah kematian sel hepar pada kelompok perlakuan ekstrak kulit manggis lebih rendah dibanding kelompok kontrol.

Kata kunci : formalin, ekstrak kulit manggis, kematian sel, protein p53

ABSTRACT

Background: Chemical injury of formaldehyde can stimulate the formation of compound Reactive Oxygen Species (ROS) and hypoxia histotoxic process. Mangosteen peel are known as natural antioxidants of xanton which content in it. The purpose of this study are to demonstrate the effect of mangosteen peel extract on the expression of p53 protein and the number of liver death cells in the wistar rat induced formalin solution.

Research Methods : 18 rats that had been induced formalin by oral for 2 weeks were devided into 3 groups. The first group as the control group (K) was given a placebo, and the second gropu (treatment 1) was given 200mg/kgBodyWeight/day mangosteen peel extract, and the third group (treatment2) were given 400mg/kgBodyWeight/ day mangosteen peel extract . These tratment was carried out for 1 week. After that we analized the difference in the number of liver death cells dan p53 protein expression.

Results: The results of *One Way Anova* statistic analize are there were significant differences in the number of liver death cells on those three groups with a significance level of $p = 0.004$. There are no expression of p53 in all groups .

Conclusions : There are no expression of p53 in all groups . The number of liver death cells on the treatment groups are less then the control group.

Keywords : formalin , mangosteen peel extract , cell death , protein p53