



**ANALISIS EKSPRESI GEN BAX SEBAGAI PRO-APOPTOSIS PADA
KULTUR SEL PUNCA ADIPOSA MESENKIMAL DENGAN
PENAMBAHAN MADU (*Tetragonula sp.*) DAN ROYAL JELLY (*Apis
mellifera*)**

SKRIPSI

NABILA NUR IZZATI

1910211115

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL “VETERAN” JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
2023**



**ANALISIS EKSPRESI GEN BAX SEBAGAI PRO-APOPTOSIS PADA
KULTUR SEL PUNCA ADIPOSA MESENKIMAL DENGAN
PENAMBAHAN MADU (*Tetragonula sp.*) DAN ROYAL JELLY (*Apis
mellifera*)**

SKRIPSI

Diajukan sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar

Sarjana Kedokteran

NABILA NUR IZZATI

1910211115

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL “VETERAN” JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Nabila Nur Izzati
NIM : 1910211115
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana
Judul Skripsi : Analisis Ekspresi Gen Bax Sebagai Pro-apoptosis Pada Kultur Sel
Punca Adiposa Mesenkimal Dengan Penambahan Madu
(*Tetragonula sp.*) dan Royal Jelly (*Apis mellifera*)

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta.

Dr. Uswatun Hasanah,
S.Si, M.Biomed

Penguji

Andri Pramesyanti Pramono,
S.Si., M.Biomed., Ph.D

Pembimbing 1

Melly Kristanti,
SKM,M.Epid

Pembimbing 2



Dr/dra/h Fauziq Fredrik Pastak,

M.Kes., M.Pd.I

Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Mila Citrawati, M.Biomed., Sp.KKLP

**Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal ujian : 24 Januari 2023

LEMBAR ORIGINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan benar.

Nama : Nabila Nur Izzati

NRP : 1910211115

Tanggal : 24 Januari 2023

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 24 Januari 2023

Yang menyatakan,


Nabila Nur Izzati

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta,
saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nabila Nur Izzati
NRP : 1910211115
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada
Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta Hak Bebas Royalti Non
eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

"ANALISIS GEN BAX SEBAGAI PRO-APOPTOSIS PADA KULTUR SEL
PUNCA ADIPOSA MESENKIMAL DENGAN PENAMBAHAN MADU
(*Tetragonula sp.*) DAN ROYAL JELLY (*Apis Mellifera*)"

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini
Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta berhak menyimpan,
mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database),
merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama
saya sebagai
penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 24 Januari 2023

Yang Menyatakan,


Nabila Nur Izzati



PAKTA INTEGRITAS

Nama : Nabila Nur Izzati

NIM : 1910211115

Menyatakan dengan sesungguhnya, bahwa Tanda Tangan (Digital atau Basah) yang ada dalam naskah ini benar keasliannya dan adanya persetujuan dari yang bersangkutan. Apabila di kemudian hari pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik.

Jakarta, 27 Januari 2023

Yang menyatakan,


Nabila Nur Izzati

**ANALISIS EXPRESI GEN BAX SEBAGAI PRO-APOPTOSIS PADA
KULTUR SEL PUNCA ADIPOSA MESENKIMAL DENGAN
PENAMBAHAN MADU (*Tetragonula sp.*) DAN ROYAL JELLY (*Apis
mellifera*)**

Nabila Nur Izzati

ABSTRAK

Adipose-derived Stromal/Stem Cells (ASCs) merupakan sel stroma mesenkimal yang dapat digunakan sebagai terapi pendekatan penyakit degeneratif. ASCs dikultur pada medium DMEM (*Dulbecco's modified eagle*) dengan diberikan FBS (*Fetal bovine serum*) sebagai suplemen sel. Penggunaan FBS dapat meningkatkan resiko penyakit zoonosis, maka dengan penambahan madu dan *royal jelly* (MRJ) mampu membantu menstimulasi proliferasi dan mengurangi resiko penggunaan FBS. Sebaliknya, kandungan pada madu dan *royal jelly* juga dapat menyebabkan pro-apoptosis yang diinduksi oleh gen Bax. Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi gen Bax kultur ASCs pada media DMEM dengan suplemen FBS yang diberi penambahan madu (*Tetragonula sp.*) dan *royal jelly* (*Apis mellifera*). Design penelitian yang digunakan adalah ekperimental murni. Dibuat 4 kelompok perlakuan, yaitu kontrol positif, perlakuan MRJ 0,1 %, perlakuan MRJ 0.05 %, dan kontrol negatif. Sampel sel diambil dari pasien *liposuction* dan sel dikultur pada pemberian MRJ konsentrasi 0,05% dan 0,1%, kemudian sel dianalisis dengan menggunakan RT-PCR. Hasil morfologi pada kelompok FBS 10% + MRJ 0.1% berbentuk gelondong dan sel lebih rapat dari kelompok FBS 10% + MRJ 0.05%. Hasil RT-PCR didapatkan bahwa ekspresi gen Bax perlakuan DMEM dengan FBS 10% + MRJ lebih tinggi dari pada kelompok kontrol positif. Dimana ekspresi gen Bax lebih tinggi pada kelompok konsentrasi FBS 10% + MRJ 0.05% dari pada kelompok konsentrasi FBS 10% + MRJ 0.1%. Ekspresi gen Bax relatif pada kelompok konsentrasi MRJ 0.05% hasilnya 2.27 lipat lebih tinggi dari pada kontrol positif, demikian pula konsentrasi 0.1% hasilnya 1.09 lipat lebih tinggi. Maka dapat disimpulkan bahwa pemberian madu dan *royal jelly* pada medium DMEM dan FBS dapat menginduksi ekspresi gen Bax ($p>0.05$) sehingga meningkatkan pro-apoptosis.

Kata Kunci : *Adipose-derived Stromal/Stem Cells*, Bax, DMEM, FBS, madu *Tetragonula sp.*, *Royal Jelly Apis mellifera*

**ANALYSIS EXPRESSION OF BAX GENE AS PRO-APOPTOSIS IN
MESENCHYMAL ADIPOSE STEM CELL CULTURE WITH THE
ADDITION OF HONEY (*Tetragonula sp.*) AND ROYAL JELLY (*Apis
mellifera*)**

Nabila Nur Izzati

ABSTRACT

Adipose-derived Stromal/Stem Cells (ASCs) are mesenchymal stromal cells can be used as a therapeutic approach to degenerative diseases. ASCs were cultured on DMEM (Dulbecco's modified eagle) medium and FBS (Fetal bovine serum) as a cell supplement. The use of FBS can increase the risk of zoonotic diseases, so the addition of honey and royal jelly (HRJ) can help stimulate proliferation and reduce the risk of using FBS. Conversely, honey and royal jelly can also cause pro-apoptosis induced by the Bax gene. In this study, it aims to determine the expression of the Bax gene of ASCs culture on DMEM media with FBS supplements with the addition of honey (*Tetragonula sp.*) and royal jelly (*Apis mellifera*). The research design used is true experimental. There are 4 treatment groups, the first group is positive control, HJR treatment 0.1%, HJR treatment 0.05%, and negative control. Cell samples were taken from liposuction patients and cells were cultured at HRJ concentrations of 0.05% and 0.1%, then cells were analyzed using RT-PCR. The morphological results in the 10% FBS + 0.1% HRJ group were spindle-shaped and the cell density higher than the 10% FBS + 0.05% HRJ group. RT-PCR results found that Bax gene expression in group treatment with FBS 10% + HRJ is higher than positive control. Expression of gene Bax was higher in Group treatment FBS 10% + HRJ concentration of 0.05% than group FBS 10% + HRJ concentration of 0.1%. Relative gene Bax expression HRJ concentration group of 0.05% resulted in a 2.27-fold higher than in positive controls, and in group 0.1% concentration resulted in a 1.09-fold higher. So it can be concluded that honey and royal jelly in DMEM and FBS medium can induce Bax gene expression ($p>0.05$) thereby increasing pro-apoptosis.

Keywords : *Adipose-derived Stromal/Stem Cells, Bax, DMEM, FBS, Honey Tetragonula sp., Royal Jelly Apis mellifera*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan kasih, rahmat, serta karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisis Gen Bax Sebagai Pro-apoptosis Pada Kultur Sel Punca Adiposa Mesenkimal Dengan Penambahan Madu (*Tetragonula sp.*) dan *Royal Jelly (Apis mellifera)*”. Penyusunan skripsi ini merupakan tugas akhir sebagai salah satu syarat yang perlu dipenuhi untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran pada program S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta.

Penyusunan skripsi ini dapat disusun berkat dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

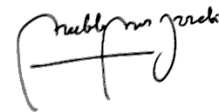
1. Dr. dr. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I selaku Dekan Fakultas Kedokteran UPN “Veteran” Jakarta dan dr. Mila Citrawati, M. Biomed selaku Kepala Program Studi Sarjana Kedokteran serta Tim *Community Research Program* UPN “Veteran” Jakarta yang telah mengayomi dan memberikan ilmu dalam penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Andri Pramesyanti Pramono, S.Si., M.Biomed., Ph.D sebagai pembimbing utama yang telah memberikan ilmu, meluangkan waktu dan tenaga kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga dapat terlaksana dengan baik.
3. Ibu Melly Kristanti, SKM, M.Epid sebagai pembimbing kedua yang telah memberikan ilmu, meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Dr. Uswatun Hasanah, S.Si, M.Biomed sebagai penguji pada penelitian ini yang telah meluangkan waktu, memberikan masukan, arahan dan saran kepada penulis untuk menyempurnakan penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Muhammad Dede Anang Priyanto selaku laboran laboratorium *stem cell* Fakultas Kedokteran UPN “Veteran” Jakarta, Bapak Maheva Raekinsyah, M.Biomed, Ph.D dan segenap staff pada Laboratorium Helix dan Dr. dr. Karina, Sp.Bp-RE dan staff pada Klinik Hayandra yang telah

meluangkan waktu dan tenaga untuk membantu dalam penelitian penulis sehingga penelitian yang dilakukan dapat terlaksana dengan baik.

6. Kedua orang tua saya, Ir. Riyadi Hartono, MT dan dr. Erna Harfiani, M.Si serta adik saya Syifa, Haidar dan Hannah atas doa dan dukungannya sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi dengan baik
7. Teman sejawat sekaligus sahabat penulis: Anastasia, Amelia, Indah, Muthiah, Nadhila, dan Putri yang telah memberikan dukungan dan sebagai pendengar yang baik saat senang maupun susah,
8. Teman sejawat yang juga meneliti di departemen ini: Melati dan Ollsya memberikan bantuan dan dukungan untuk menyelesaikan skripsi ini
9. Sahabat penulis, Putri Vanessa, Annisa Zahra, Laila, Putri, dan Mikayla yang selalu memberikan semangat dan memberikan dukungan kepada penulis
10. Seluruh teman dan sahabat penulis yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih telah selalu ada, menyemangati dan menghibur penulis

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Karena itu, penulis membuka saran dan kritik yang membangun bagi skripsi ini dan semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Jakarta, 24 Januari 2023



Nabila Nur Izzati

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR ORIGINALITAS	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
PAKTA INTEGRITAS.....	vi
ABSTRAK	iii
ABSTRACT.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR BAGAN	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	2
II.1 Landasan Teori	2
II.1.1 Sel Punca	2
II.1.2 Sel Punca Adiposa Mesenkimal	11
II.1.3 Apoptosis.....	13
II.1.4 Mitokondria.....	19
II.1.5 <i>Tetragonula sp.</i>	23
II.1.6 Madu	25
II.1.7 <i>Apis mellifera</i>	31
II.1.8 Royal jelly	32
II.1.9 <i>Media Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)</i>	36
II.1.6 <i>Fetal Bovine Serum (FBS)</i>	37
II.1.9 <i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	40

II.2 Kerangka Teori	48
II.3 Kerangka Konsep	49
II.4 Hipotesis.....	49
II.5 Penelitian Terkait	50
BAB III METODE PENELITIAN.....	52
III.1 Jenis Penelitian.....	52
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian	52
III.3 Subjek Penelitian	52
III.3.1 Populasi Penelitian	52
III.3.2 Sampel Penelitian	53
III.3.3 Kelompok Kontrol.....	53
III.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	53
III.4.1 Kriteria Inklusi	53
III.4.2 Kriteria Eksklusi	53
III.5 Besar Sampel	53
III.6 Teknik Sampling	54
III.7 Variabel Penelitian	55
III.7.1 Variabel Independen	55
III.7.2 Variabel Dependen.....	55
III.8 Definisi Operasional	55
III.9 Alat dan Bahan	56
III.9.1 Alat Penelitian	56
III.9.2 Bahan Penelitian	57
III.10 Cara Kerja	58
III.11 Analisis Data	68
III.12 Alur Penelitian.....	69
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	71
IV.1 Hasil Penelitian	71
IV.1.1 Morfologi Sel.....	71
IV.1.2 Presentase Viabilitas Sel dengan MTS Assay	73
IV.1.3 Hasil Analisis RNA.....	74
IV.1.4 Quantification pada <i>real-time</i> PCR Assay	75
IV.2 Analisis Data.....	77

IV.2.1 Uji Normalitas MTS Assay	78
IV.2.2 Uji Homogenitas MTS Assay.....	79
IV.2.3 Uji Kruskal Wallis MTS Assay.....	79
IV.2.3 Uji Mann-Whitney MTS Assay.....	79
IV.2.4 Uji Normalitas RT-PCR.....	80
IV.2.5 Uji Homogenitas RT-PCR	81
IV.2.6 Uji Kruskal Wallis RT-PCR	81
IV.2.6 Uji Spearman.....	82
IV.3 Pembahasan.....	83
IV. 3.1 Morfologi Sel.....	83
IV.3.2 Presentase Viabilitas Sel dengan MTS Assay	86
IV.3.3 Analisis RNA	88
IV.3.4 <i>Quantification</i> pada <i>real-time</i> PCR assay	88
IV.4 Keterbatasan Penelitian	93
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	94
V.1 Kesimpulan	94
V.2 Saran	94
DAFTAR PUSTAKA.....	96
LAMPIRAN	104

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Efek Kandungan Royal Jelly	34
Tabel 2. Penelitian Terkait	50
Tabel 3. Definisi Operasional.....	56
Tabel 4. Pembuatan medium kontrol positif.....	59
Tabel 5. Pembuatan media FBS 10% + MRJ 0,1%	59
Tabel 6. Pembuatan media FBS 10% + MRJ 0,05%	60
Tabel 7. Pembuatan medium kontrol negatif.....	60
Tabel 8. Primers Sequences	64
Tabel 9. Rerata presentase viabilitas sel.....	73
Tabel 10. Konsentrasi RNA Perlakuan	75
Tabel 11, Konsentrasi RNA Pada Pembentukan cDNA	75
Tabel 12. Hasil Ct RT-PCR	76
Tabel 13. Hasil Ekspresi gen.....	77
Tabel 14. Uji Normalitas MTS Assay.....	78
Tabel 15. Tabel Homogenitas MTS Assay	79
Tabel 16. Uji Kruskal Wallis MTS Assay	79
Tabel 17.Uji Mann Whitney MTS Assay	80
Tabel 18. Uji Normalitas Shapiro-Wilk RT-PCR.....	80
Tabel 19. Uji Homogenitas RT-PCR.....	81
Tabel 20. Uji Kruskal Wallis RT-PCR.....	81
Tabel 21. Uji Spearman.....	82

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori	48
Bagan 2. Kerangka Konsep	49
Bagan 3. Alur Penelitian	70
Bagan 4. Presentase viabilitas sel.....	73
Bagan 5. Hasil ekspresi gen Bax	76

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sel Punca Berdasarkan Potensi Differensiasi	7
Gambar 2. Sel Punca Berdasarkan Asal	9
Gambar 3. Mesenchymal Sel Punca.....	10
Gambar 4. Isolasi ASCs	13
Gambar 5. Proses Apoptosis	15
Gambar 6. Apoptosis Melalui Jalur Perforin/Granzyme	19
Gambar 7. Apoptosis Melalui Mitokondria.....	20
Gambar 8. Apoptosis Melalui Kelompok BCL-2 Pro-apoptosis	22
Gambar 9. Lebah <i>Tetragonula sp.</i>	24
Gambar 10. Efek Penggunaan Madu Dalam Proses Apoptosis	29
Gambar 11. Lebah <i>Apis mellifera</i>	31
Gambar 12. Kandungan Royal Jelly.....	33
Gambar 13. Presentase Proliferasi Sel Pada Penelitian Madu dan Royal Jelly	39
Gambar 14. Teknik PCR	43
Gambar 15. Nilai Ct.....	46
Gambar 16. Morfologi Sel Mononuklear	72

DAFTAR SINGKATAN

ASC	: <i>Adult stem cells</i>
MSCs	: <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
ASCs	: <i>Adipose-derived Stromal/Stem Cells</i>
DMEM	: <i>Dulbecco's modified eagle Medium</i>
FBS	: <i>Fetal bovine serum</i>
RJ	: <i>Royal Jelly</i>
MRJP	: <i>Major royal jelly proteins</i>
MRJ	: <i>Madu royal jelly</i>
HRJ	: <i>Honey royal jelly</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
RT-PCR	: <i>Real time - Polymerase chain reaction</i>
qPCR	: <i>Quantitative Polymerase chain reaction</i>
CT	: <i>Threshold Cycle</i>
β -actin	: <i>Beta Actin</i>
cDNA	: <i>Complementary DNA</i>

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
TIM SKRIPSI

Jl. RS. Fatmawati Pondok Labu – Jakarta Selatan 12450 Telp. 75905242 – 7669803 Fax.
7669803

BERITA ACARA UJIAN SKRIPSI
TAHUN AKDEMIK 2022/ 2023

Kami yang bertanda tangan di bawah ini, Penguji Skripsi di Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta, melaporkan tentang ujian Skripsi

Program Studi / Jurusan : S1 / KEDOKTERAN UMUM

Nama Mahasiswa : Nabila Nur Izzati

NIM : 1910211115

Judul Penelitian : Analisis Gen Bax Sebagai Pro-apoptosis Pada Kultur Sel Punca Adiposa Mesenkimal Dengan Penambahan Madu (*Tetragonula* sp.) dan Royal Jelly (*Apis Mellifera*)

Waktu / Jam : Pukul 11.00 WIB

Hari / Tanggal : Senin, 24 Januari 2023

Tempat / Ruang : Intro A Gedung Cipto