



**ANALISIS EKSPRESI GEN BCL-2 PADA KULTUR SEL
PUNCA ADIPOSA MESENKIMAL DENGAN PENAMBAHAN
MADU (*Tetragonula sp.*) DAN ROYAL JELLY (*Apis mellifera*)**

SKRIPSI

MELATI NURULITA ALVINA

1910211080

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL “VETERAN”

JAKARTA

FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA

2023



**ANALISIS EKSPRESI GEN BCL-2 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**

Melati Nurulita Alvina

1910211080

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL “VETERAN”

JAKARTA

FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA

2023

PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Melati Nurulita Alvina

NIM : 1910211080

Tanggal :

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

Jakarta, 5 April 2023

Yang menyatakan,



Melati Nurulita Alvina

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Melati Nurulita Alvina
NIM : 1910211080
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta. Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: **“ANALISIS EKSPRESI GEN BCL-2 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 untuk 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.

Jakarta, 5 April 2023

Yang menyatakan,



Melati Nurulita Alvina

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Melati Nurulita Alvina
NIM : 1910211080
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana
Judul Skripsi : Analisis Ekspresi Gen Bcl-2 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. Mila Citrawati
M.Biomed., Sp.KKLP
Penguji

Andri Pramesyanti P. S.Si.
M.Biomed, Ph.D
Pembimbing 1

dr. Hikmah Muktamiroh
M.Med.Ed., Sp.KKLP
Pembimbing 2



Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak
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 : 10 Februari 2023

**ANALISIS EKSPRESI GEN BCL-2 PADA KULTUR SEL PUNCA ADIPOSA
MESENKIMAL DENGAN PENAMBAHAN MADU (*Tetragonula sp.*) DAN
ROYAL JELLY (*Apis mellifera*)**

Melati Nurulita Alvina

ABSTRAK

Sel punca adiposa mesenkimal digunakan pada berbagai uji klinis pengobatan pasien. Untuk memberikan tata laksana kepada pasien, sel ini harus dikultur terlebih dahulu pada *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) dengan suplemen *Fetal Bovine Serum* (FBS). FBS memiliki kekurangan, yaitu dapat terkontaminasi oleh protein prion, endotoksin, berbagai jenis mikroba, immunoglobulin, dan virus. Berdasar komposisinya, madu dan *royal jelly* berpotensi menjadi alternatif FBS. Menurut penelitian sebelumnya, madu *Tetragonula sp.* dan *royal jelly Apis mellifera* dapat menginduksi proliferasi sel, namun belum dikonfirmasi mengenai peristiwa apoptosis. Bcl-2 merupakan penanda peristiwa apoptosis, sebagai anti-apoptosis. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh penambahan madu *Tetragonula sp.* dan *royal jelly Apis mellifera* pada DMEM terhadap apoptosis sel punca adiposa mesenkimal melalui ekspresi gen Bcl-2. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental murni. Sampel diperoleh dari tindakan *liposuction* pasien dewasa sehat yang dikultur dengan konsentrasi madu dan *royal jelly* 0,05% dan 0,1%, serta FBS 10%, kemudian dilakukan uji *real-time* PCR. Penambahan madu dan *royal jelly* menghasilkan persentase proliferasi sel optimum pada konsentrasi 0,1%, dan tidak mengubah morfologi normal (*spindle-shaped*) dari sel punca adiposa mesenkimal. Ekspresi gen Bcl-2 paling tinggi dihasilkan pada konsentrasi 0,05%, namun pada konsentrasi 0,1% lebih rendah dibandingkan kontrol. Dapat disimpulkan bahwa penambahan madu dan *royal jelly* pada DMEM dan FBS memengaruhi ekspresi gen Bcl-2. Penelitian ini diharapkan dapat menggambarkan kejadian apoptosis yang mengikuti proses proliferasi sel pada penambahan madu dan *royal jelly*.

Kata Kunci: Bcl-2, DMEM, FBS, Madu, *Royal Jelly*, Sel Punca Adiposa Mesenkimal

ANALYSIS OF BCL-2 GENE EXPRESSION IN MESENCHYMAL ADIPOSE STEM CELLS CULTURE WITH THE ADDITION OF HONEY (*Tetragonula sp.*) AND ROYAL JELLY (*Apis mellifera*)

Melati Nurulita Alvina

ABSTRACT

Adipose mesenchymal stem cells are used in various clinical trials of patient treatment. To provide treatment to patients, these cells must first be cultured on Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) with FBS supplements. Fetal Bovine Serum (FBS) has a disadvantage, it can be contaminated by prion proteins, endotoxins, various types of microbes, immunoglobulins, and viruses. Regarding their composition, honey and royal jelly have the potential to be an alternative to FBS. According to previous studies, *Tetragonula sp.* honey and *Apis mellifera* royal jelly may induce cell proliferation, but the event of apoptosis has not been confirmed. Bcl-2 is a marker of apoptosis, as an anti-apoptosis. This study aims to analyze the effect of *Tetragonula sp.* honey and *Apis mellifera* royal jelly addition in DMEM against adipose mesenchymal stem cell apoptosis through Bcl-2 gene expression. This study used true experimental methods. Samples were obtained from the liposuction procedure of healthy adult patients cultured with honey and royal jelly 0.05% and 0.1% concentrations, as well as FBS 10%, then *real-time* PCR tests were carried out. The addition of honey and *royal jelly* resulted in an optimum percentage of cell proliferation at 0.1% concentration and did not change the normal (*spindle-shaped*) morphology of adipose mesenchymal stem cells. The highest expression of the Bcl-2 gene was obtained at 0.05% concentration, but at 0.1% concentration, the expression was lower than the controls. It can be concluded that the addition of honey and royal jelly to DMEM and FBS influences the expression of the Bcl-2 gene. This study is expected to represent the incidence of apoptosis that follows the process of cell proliferation in the addition of honey and royal jelly.

Keywords: Bcl-2, DMEM, FBS, Honey, *Royal Jelly*, Adipose Mesenchymal Stem Cells

KATA PENGANTAR

Puja dan puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT. berkat rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Analisis Ekspresi Gen Bcl-2 pada Kultur Sel Punca Adiposa Mesenkimal dengan Penambahan Madu (*Tetragonula sp.*) dan Royal Jelly (*Apis Mellifera*)". Skripsi ini diajukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta Program Studi Kedokteran Program Sarjana.

Tidak dapat disangkal bahwa penulis membutuhkan usaha yang keras dalam penyusunan skripsi ini. Namun, skripsi ini tidak akan selesai tanpa bantuan dan dukungan dari orang-orang di sekeliling penulis. Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada:

1. Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta.
2. Ibu Andri Pramesyanti P, S.Si., M.Biomed, Ph.D selaku Dosen Pembimbing 1 dan dr. Hikmah Muktamiroh, M.Med.Ed, Sp. KKLP selaku Dosen Pembimbing 2 yang telah memberikan bimbingan dan saran.
3. dr. Mila Citrawati, M.Biomed, Sp.KKLP yang telah menjadi penguji dalam seminar proposal dan seminar hasil penulis.
4. Bapak Muhammad Dede AP, AMAK selaku Laboran Laboratorium *Stem Cells and Tissue Engineering Research Center* Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta yang telah membantu dan mengawasi penulis saat melakukan penelitian.
5. Bapak Muhareva Raekiansyah M.Biomed, Ph.D selaku Kepala Laboratorium Helix yang mengizinkan serta ikut memberikan saran kepada penulis tentang penelitian.
6. Kedua orang tua penulis, Ayah Heru Harsana dan Ibu Anne Amelia yang selalu memberikan kasih sayang, doa, nasihat, serta atas kesabarannya yang luar biasa dalam setiap langkah hidup penulis.
7. Kedua adik penulis, Ivansyah Herliawan Harsono dan Avindito Rakhan Harsono yang selalu menghibur dan mendukung.
8. Raafid Haidar Herfian yang senantiasa menemani penulis.

9. Om Arif yang selalu ikhlas mengantarkan penulis.
10. Sahabat penulis Aya, Rania, Salwa, Fadil, Salsa, Fatma, Ollsya, Irani, Faiza, Nawa, PMG, Sandha, Nada, Nufa, Fia, Ayi, Naila, Intan, Alin, Fariz, Ucup, Cimeng, Ferika, Ais, Hani, Toa, Banaf, Naya, Astrid, Sya, Farah, Echa, Sativa, Tania, Jihan, Zaki, Imal, Haikal, Wahyu, dan Anto.
11. Keluarga 80 yang selalu memberikan energi positif kepada penulis.
12. Teman sebimbingan penulis Blao dan Amel.
13. Teman-teman sejawat FK UPNVJ Angkatan 2019.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah dengan ikhlas dan tulus memberikan doa dan motivasi, sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini.

Semoga segala kebaikan serta pertolongan semuanya mendapat berkah dari Allah SWT. Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna karena keterbatasan ilmu yang penulis miliki. Untuk itu, penulis dengan kerendahan hati mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak, sehingga dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Jakarta, 29 Januari 2023

Melati Nurulita Alvina

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
LEMBAR PENGESAHAN.....	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR BAGAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Perumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian.....	3
I.3.1 Tujuan Umum.....	3
I.3.2 Tujuan Khusus.....	4
I.4 Manfaat Penelitian.....	4
I.4.1 Manfaat Teoritis	4
I.4.2 Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Landasan Teori	6
II.1.1 Sel Punca.....	6
II.1.2 Sel Punca Adiposa Mesenkimal	7
II.1.3 <i>Tetragonula sp.</i>	9
II.1.4 Madu	9
II.1.5 <i>Apis mellifera</i>	12
II.1.6 <i>Royal Jelly</i>	13
II.1.7 Ekspresi Gen	15
II.1.8 Apoptosis Sel	16

II.1.9 Medium Kultur DMEM	21
II.1.10 Fetal Bovine Serum (FBS).....	22
II.1.11 <i>Real-Time Polymerase Chain Reaction</i> (PCR).....	24
II.2 Kerangka Teori	29
II.3 Kerangka Konsep.....	30
II.4 Hipotesis Penelitian	30
II.5 Penelitian Terkait.....	31
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	33
III.1 Jenis Penelitian	33
III.2 Waktu dan Tempat Penelitian	33
III.3 Subjek Penelitian	33
III.3.1 Populasi Penelitian	33
III.3.2 Sampel Penelitian	33
III.3.3 Kelompok Kontrol.....	34
III.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
III.4.1 Kriteria Inklusi.....	34
III.4.2 Kriteria Eksklusi	34
III.5 Besar Sampel	34
III.6 Teknik Sampling	35
III.7 Variabel Penelitian	35
III.7.1 Variabel Bebas.....	35
III.7.2 Variabel Terikat.....	35
III.8 Definisi Operasional	36
III.9 Alat dan Bahan Penelitian	36
III.9.1 Alat Penelitian	36
III.9.2 Bahan Penelitian	37
III.10 Cara Kerja.....	38
III.11 Analisis Data	48
III.12 Alur Penelitian.....	49
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	50
IV.1 Hasil Penelitian	50
IV.1.1 Persentase Proliferasi Sel Setelah Diberi Perlakuan	50

IV.1.2 Morfologi Sel	52
IV.1.3 Konsentrasi dan Kemurnian Hasil Isolasi RNA.....	53
IV.1.4 Uji Ekspresi Gen Bcl-2 dengan Teknik <i>Real Time</i> -PCR (RT-qPCR).....	54
IV.2 Analisis Data	57
IV.2.1 Proliferasi Sel	58
IV.2.1.1 Uji Normalitas	58
IV.2.1.2 Uji Homogenitas	58
IV.2.1.3 Uji Kruskal-Wallis	59
IV.2.2.4 Uji <i>Post Hoc</i> Mann-Whitney.....	60
IV.2.2 Ekspresi Gen Bcl-2.....	61
IV.2.2.1 Uji Normalitas	61
IV.2.2.2 Uji Homogenitas	62
IV.2.2.3 Uji Kruskal-Wallis	62
IV.2.2.4 Uji <i>Post Hoc</i> Mann-Whitney.....	63
IV.3 Pembahasan Penelitian.....	64
IV.3.1 Persentase Proliferasi Sel	64
IV.3.2 Morfologi Sel	67
IV.3.3 Konsentrasi dan Kemurnian Hasil Isolasi RNA.....	69
IV.3.4 Uji Ekspresi Gen Bcl-2 dengan Teknik <i>Reverse Transcriptase-Quantitative Polymerase Chain Reaction</i> (RT-qPCR).....	69
IV.4 Keterbatasan Penelitian	73
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	74
V.1 Kesimpulan.....	74
V.2 Saran	75
DAFTAR PUSTAKA.....	76
LAMPIRAN	85

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komponen Aktif Utama <i>Royal Jelly</i>	14
Tabel 2. Penelitian Terkait	31
Tabel 3. Definisi Operasional.....	36
Tabel 4. Perhitungan Media Pertumbuhan Komplet	39
Tabel 5. Perhitungan Media Perlakuan 1	40
Tabel 6. Perhitungan Media Perlakuan 2	40
Tabel 7. Primer dan Sekuens dalam Studi <i>Real-time</i> PCR.....	44
Tabel 8. Komponen Master Mix untuk qPCR.....	48
Tabel 9. Rerata Persentase Proliferasi Sel	51
Tabel 10. Tingkat Ekspresi Relatif Gen Bcl-2	55
Tabel 11. Nilai Ct Ekspresi Gen Bcl-2 pada RNA Sel Punca Adiposa Mesenkimal ..	56
Tabel 12. Uji Normalitas	58
Tabel 13. Uji Kruskal-Wallis	59
Tabel 14. Uji Kruskal-Wallis	59
Tabel 15. Uji Mann-Whitney	60
Tabel 16. Uji Normalitas	61
Tabel 17. Uji Kruskal-Wallis	62
Tabel 18. Uji Kruskal-Wallis	62
Tabel 19. Uji Mann-Whitney	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema Empat Tahap Apoptosis.....	18
Gambar 2. Siklus PCR.....	24
Gambar 3. Morfologi Sel Punca Adiposa Mesenkimal.....	53

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori.....	29
Bagan 2. Kerangka Konsep	30
Bagan 3. Alur Penelitian.....	49
Bagan 4. Persentase Proliferasi Sel	51
Bagan 5. Tingkat Ekspresi Gen Bcl-2 Relatif	56