

**PENGARUH EKSTRAK ETHANOL PROPOLISTERHADAP EKSPRESI
PROTEIN p53, APOPTOSIS DAN PROLIFERASI PADA
KULTUR SEL HEPATOMA (CELLLINE HepG2)**

TESIS



Oleh :

Erny Kumalasari

S961308003

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

2017

**PENGARUH EKSTRAK PROPOLISTERHADAP EKSPRESI
PROTEIN p53, APOPTOSIS DAN PROLIFERASI PADA
KULTUR SEL HEPATOMA (*CELLLINE 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

commit to user

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**

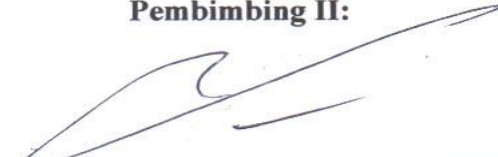
Pembimbing I:



dr. Paulus Kusnanto, SpPD-KGEH FINASIM

NIP. 19640320 199103 1 006

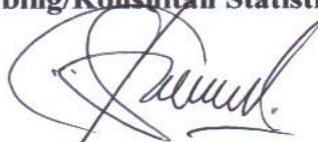
Pembimbing II:



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

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'aalamin 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 mengijinkan untuk menjalani program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

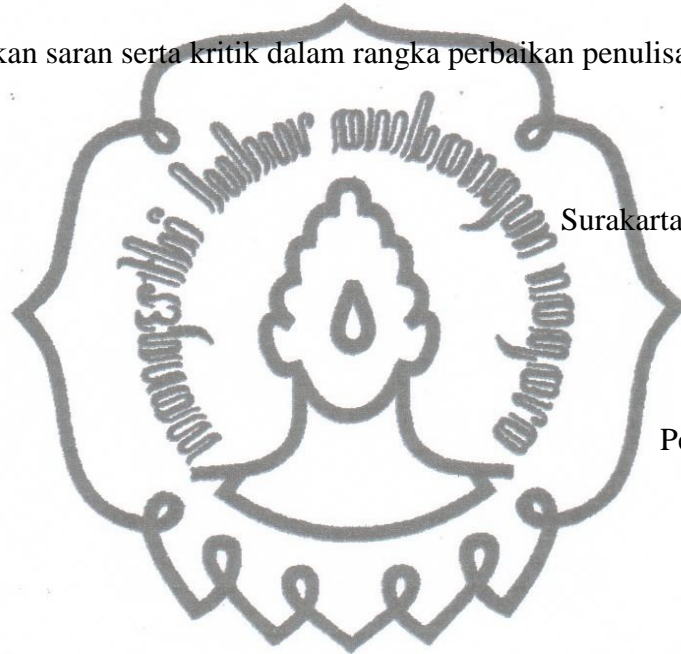
4. Prof. Dr. HM. Bambang Purwanto, dr., SpPD, KGH, FINASIM selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Program Studi Ilmu penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi serta Pembimbing II yang telah memberikan ijin, bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis ini, serta memberikan kemudahan 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 Sumanjar, 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 Hadjianto SpPD Mkes, dr. Agus Jati, SpPD, dr. Nurhasan Agung, SpPD Mkes, dr. Aryo Suseno, SpPD Mkes, dan dr. Ratih Arianita, SpPD Mkes, dr. Didik Prasetyo, SpPD Mkes, dan dr. Warigit Dri Atmoko, SpPD Mkes yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunantesis.

9. Ayahanda dan Ibunda tercinta Sardjo dan 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 *flow cytometry*. Analisis statistik menggunakan uji ANOVA dilanjutkan *Post Hoc Test*.

Hasil Penelitian

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

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan EEP mampu menekan viabilitas sel HepG2. Pemberian EEP mampu meningkatkan ekspresi protein p53 dengan konsentrasi 122 µg/ml (2 IC50 EEP). EEP pada konsentrasi minimal 61 µg/ml (IC50) menurunkan proliferasi yang efektif pada sel HepG2. EEP pada konsentrasi 30,5 µg/ml (1/2 IC50) 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 Kusananto, 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 61 µg/ml. Administration of EEP increases p53 protein expression at effective doses 122 µg/ml (2 IC₅₀). A minimum concentration of 61 µg/ml (1IC₅₀) is the most effective concentration in suppressing proliferation. At apoptosis induction the most effective concentration is 30,5 µg/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 122 µg/ml (2IC₅₀). EEP at concentration at least 61 µg/ml (IC₅₀) decrease the effective proliferation of *HepG2* cell. EEP at concentration of 30,5 µg/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	43
b.	Cairan pelarut.....	43
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 Analisis Penelitian	62
4.7 Jadwal Penelitian.....	65
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	66
4.1 Hasil Penelitian	68
a. Uji sitotoksitas dengan <i>MTT Assay</i> untuk menetapkan nilai IC_{50} ekstrak etanol propolis dan sorafenib.....	66
b. Pengamatan ekspresi P53.....	69
c. Uji induksi apoptosis EEP pada sel <i>HepG2</i> dengan <i>flowcytometry</i>	72
d. Uji pengaruh proliferasi EEP pada sel <i>HepG2</i> dengan <i>doubling time</i>	75
4.2 Analisis Hasil Penelitian.....	79
4.3 Deskripsi Variabel Penelitian.....	81
1. Variabel Ekspresi Protein p53	82
2. Variabel Proliferasi	84
3. Variabel Ekspresi Apoptosis.....	90

4.4 Analisis pengaruh pemberian EEP terhadap ekspresi protein p53, proliferasi dan apoptosis.....	92
1. Variabel Ekspresi Protein p53	93
2. Variabel Proliferasi.....	97
a. Proliferasi 24 jam	97
b. Proliferasi 48 jam.....	103
c. Proliferasi 72 jam.....	108
3. Variabel Apoptosis.....	113
BAB V. PEMBAHASAN.....	118
5.1 Berdasarkan pendekatan prinsip ontologi.....	118
5.2 Berdasarkan Pendekatan Prinsip Epistemologi	119
5.3 Berdasarkan Prinsip Aksiologi.....	121
5.4 Nilai Kebaruan penelitian	122
5.5 Keterbatasan Penelitian.....	123
BAB VI. PENUTUP.....	124
6.1 Kesimpulan	124
6.2 Saran.....	124
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Algoritme Diagnosis Karsinoma Hepatoseluler.....	16
Gambar 2.2. Staging HCC	18
Gambar 2.3. Struktur p53.....	21
Gambar 2.4. Peran p53 dalam mempertahankan Integritas genom.....	24
Gambar 2.5. Peran p53 dalam proses apoptosis.....	27
Gambar 2.6. Proses karsinogenesis akibat kegagalan peran p53.....	28
Gambar 2.7. Apoptosis jalur ekstrinsik dan intrinsik	31
Gambar 2.8. Diagram jalur p53 dalam meregulasi siklus sel dan apoptosis..	33
Gambar 2.9. Kerangka pikir.....	45
Gambar 3.1. Skema pengisian plat mikrokultur uji toksisitas	57
Gambar 3.2. Skema pengisian plat mikrokultur untuk pengamatan ekspresi p53.....	59
Gambar 4.1. Morfologi sel <i>HepG2</i>	68
Gambar 4.2. Pembentukan kristal formazan setelah pemberian reagen <i>yellow MTT</i>	69
Gambar 4.3. Hasil pengecatan imunositokimia perbesaran 400 kali untuk ekspresi p53 pada sel <i>HepG2</i> 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)..73
- Gambar 4.4. 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).....75
- Gambar 4.5. 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)77
- Gambar 4.6. 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)..... 78
- Gambar 4.7. 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)..... 79

Gambar 4.8.	Gambar sel <i>HepG2</i> 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).....	80
Gambar 4.9.	Perbandingan Nilai Rata-rata Ekspresi Protein p53 Antar Kelompok Sampel.....	86
Gambar 4.10.	Perbandingan Nilai Rata-rata Proliferasi-24 Antar Kelompok Sampel.....	89
Gambar 4.11.	Perbandingan Nilai Rata-rata Proliferasi-48 Antar Kelompok Sampel.....	91
Gambar 4.12.	Perbandingan Nilai Rata-rata Proliferasi-72 Antar Kelompok Sampel.....	92
Gambar 4.13.	Perbandingan Nilai Rata-rata Apoptosis Antar Kelompok Sampel.....	94

DAFTAR TABEL

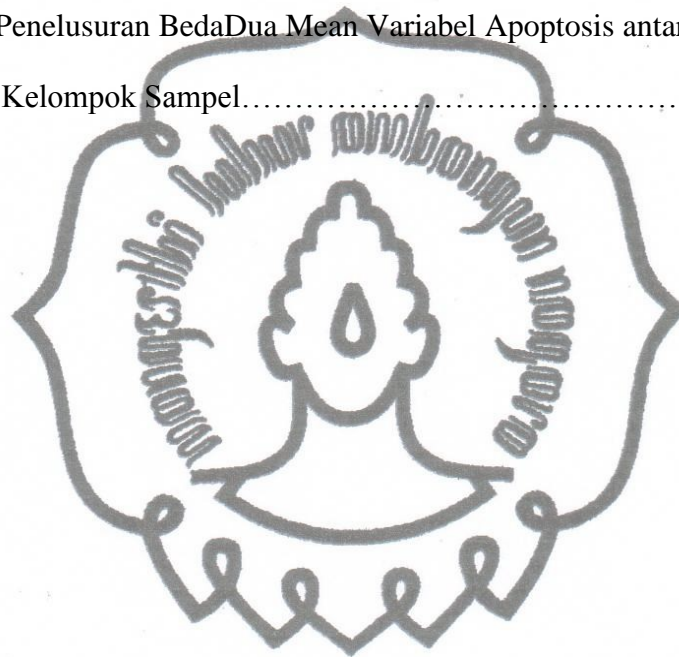
Halaman

Tabel 2.1. Senyawa utama dari propolis.....	39
Tabel 3.1. Jadwal penelitian.....	67
Tabel 4.1. Nilai rata rata persentase viabilitas sel <i>HepG2</i> dan nilai IC_{50} bahan uji dengan metode <i>MTT assay</i>	70
Tabel 4.2. Deskripsi dan Uji Normalitas Variabel Ekspresi Protein p53.....	84
Tabel 4.3. Deskripsi dan Uji Normalitas Variabel Proliferasi.....	87
Tabel 4.4. Deskripsi dan Uji Normalitas Variabel Apoptosis.....	93
Tabel 4.5. Hasil Pengujian (ANOVA) Variabel Ekspresi Protein p53 menurut Kelompok Sampel.....	95
Tabel 4.6. Penelusuran Beda Dua Mean Variabel Ekspresi Protein p53 antar Kelompok Sampel	97
Tabel 4.7. Hasil Pengujian ANOVA Variabel Proliferasi-24 Menurut Kelompok Sampel.....	100
Tabel 4.8. Penelusuran Beda Dua Mean Variabel Proliferasi-24 Antar Kelompok Sampel	101
Tabel 4.9. Hasil Pengujian ANOVA Variabel Proliferasi-48 menurut Kelompok Sampel.....	105
Tabel 4.10. Penelusuran Beda Dua Mean Variabel Proliferasi-48 antar Kelompok Sampel.....	108
Tabel 4.11. Hasil Pengujian ANOVA Variabel Proliferasi-72 menurut Kelompok Sampel.....	111

Tabel 4.12. Penelusuran BedaDua Mean Variabel Proliferasi-72 antar
Kelompok Sampel 112

Tabel 4.13. Hasil Pengujian (ANOVA) Variabel Apoptosis menurut
Kelompok Sampel..... 116

Tabel 4.14. Penelusuran BedaDua Mean Variabel Apoptosis antar
Kelompok Sampel..... 118



LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical clearance	131
Lampiran 2. Sertifikat kursus kultur jaringan	132
Lampiran 3. Absorbansi sel <i>HepG2</i> setelah pemberian bahan uji	133
Lampiran 4. Persentase viabilitas sel <i>HepG2</i> setelah pemberian bahan uji.....	134
Lampiran 5. Analisis regresi linear untuk menentukan IC50 EEP	135
Lampiran 6. Analisis statistik untuk memastikan kemaknaan perbedaan ekspresi p53 pada sel <i>HepG2</i> pada keenam kelompok	136
Lampiran 7. Analisis statistik untuk memastikan kemaknaan perbedaan persentase apoptosis sel <i>HepG2</i> pada keenam kelompok perlakuan	137
Lampiran 8. Analisis statistik untuk memastikan kemaknaan perbedaan persentase proliferasi sel <i>HepG2</i> pada keenam kelompok perlakuan.....	138
Lampiran 9. Dokumentasi penelitian	139

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	: Caffeic 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



