



**PENGARUH SARI KEDELAI (*Glycine max L.*) TERHADAP APOPTOSIS
SEL KANKER KOLON PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI 7,12-Dimetilbenz(*a*)antrasen (DMBA)**

SKRIPSI

Oleh
Ellen Siska Susanti
NIM 082010101020

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2011**



**PENGARUH SARI KEDELAI (*Glycine max L.*) TERHADAP APOPTOSIS
SEL KANKER KOLON PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI 7,12-Dimetilbenz(*a*)antrasen (DMBA)**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan
Program Studi Ilmu Kedokteran (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh
Ellen Siska Susanti
NIM 082010101020

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2011**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT, atas ridho dan amanah-Nya sehingga saya bisa mendapatkan kesempatan untuk belajar semua ilmu yang luar biasa ini. Semoga barokah atas semua yang saya kerjakan selama ini;
2. Rasulullah Muhammad SAW, yang telah membawa pencerahan sehingga dapat sampai pada saya saat ini;
3. Ibunda Khususiyah dan ayahanda Albar Bandanuji tercinta yang senantiasa memberikan do'a, dukungan, bimbingan dan kasih sayang tiada henti, serta pengorbanan yang telah dilakukan untukku setiap waktu. Senyum dan kebahagiaan mereka adalah harapan terbesarku;
4. Adik-adikku, Zaya, RafLy, Zahra, dan Izza yang selalu tetap ceria saat apapun dan menjadi motivasi untuk menjadi teladan yang lebih baik;
5. Keluarga besarku, Uti Mudayaroh, Mbah Ibu Fathonah, Mbak Um, Mbak Kus, Mbak Ana, dan Mas Duki yang selalu mendoakan, mendukung, dan mendorong keinginan kami untuk menjadi dokter;
6. Guru-guruku tercinta, yang telah memberikan ilmu dan mendidikku dengan susah dan penuh kesabaran untuk menjadikanku manusia yang berilmu dan bertakwa;
7. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas seluruh kesempatan menimba ilmu yang berharga ini.

MOTO

”Sesungguhnya sesudah ada kesulitan akan datang kemudahan,
maka kerjakanlah urusanmu dengan sungguh-sungguh dan hanya
kapada Allah kamu berharap”
(terjemahan Surat *Asy-Syar-i* : 6-8)*)

Niscaya Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman di antaramu dan
orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat.
(terjemahan Surat *Al-Mujadalah* ayat 11)*)

Dan apabila aku sakit, Dia-lah yang menyembuhkan aku.
(terjemahan Surat *Asy-Syu'ara* 'aya' 80)*)

*)Departemen Agama RI Al-Hikmah. 2005. *Al-Quran dan Terjemahnya*. Bandung:
Diponegoro.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Ellen Siska Susanti

NIM : 082010101020

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah saya yang berjudul “Pengaruh Sari Kedelai (*Glycine max* L.) terhadap Apoptosis Sel Kanker Kolon pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata pernyataan ini tidak benar.

Jember, 28 Oktober 2011

Yang menyatakan,

Ellen Siska Susanti
NIM 082010101020

SKRIPSI

**PENGARUH SARI KEDELAI (*Glycine max*) TERHADAP APOPTOSIS SEL
KANKER KOLON PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI 7,12-Dimetilbenz(*a*)antrasen (DMBA)**

Oleh

Ellen Siska Susanti
NIM 082010101020

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : dr. Heni Fatmawati, M.Kes.

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Muhamad Hasan, M.Kes., Sp.OT.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh Sari Kedelai (*Glycine max* L.) terhadap Apoptosis Sel Kanker Kolon pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada:

hari, tanggal : Jum’at, 28 Oktober 2011

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Penguji I,

dr. Edy Junaidi, M.Sc
NIP.197508012003121003

Penguji III,

dr. Heni Fatmawati, M.Kes.
NIP.19760212 200501 2 001

Penguji II,

dr. Nindya Shinta R., M.Ked
NIP.197808312005012001

Penguji IV,

dr. M. Hasan, M.Kes., Sp.OT
NIP.19690411 199903 1 001

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M.Kes
NIP. 19700214199903200

RINGKASAN

Pengaruh Sari Kedelai (*Glycine max* L.) terhadap Apoptosis Sel Kanker Kolon pada Tikus Wistar Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA); Ellen Siska Susanti; 082010101020; 2011: halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Terjadinya kegagalan terapi pada kebanyakan kanker yang diakibatkan oleh tingginya toksisitas sistemik dan timbulnya resistensi dari agen kemoterapi, mendorong para peneliti untuk mencari agen kemopreventif baru dengan efek toksisitas sistemik yang rendah untuk meminimalisir terjadinya kegagalan terapi kanker (Bredel, 2001). Salah satu usaha menemukan agen kemopreventif baru adalah melalui penelitian terhadap tanaman obat yang digunakan secara tradisional oleh masyarakat untuk mencegah terjadinya kanker. Salah satu kandidat yang berkhasiat sebagai antikanker adalah tanaman kedelai (*Glycine max* L.) (Koswara, 2006).

Tanaman kedelai (*Glycine max* L. Merrill) merupakan spesies tumbuhan yang termasuk dalam famili Papilionaceae. Senyawa tumbuhan ini dilaporkan mempunyai sifat antikanker, antara lain : inhibitor protease, phitatan, saponin, phitosterol, asam lemak omega-3 dan isoflavon. Di antara antikanker tersebut, perhatian terbesar ditujukan kepada isoflavon (Koswara, 2006). Isoflavon, senyawa fitoestrogen dapat menghambat pertumbuhan sel kanker atau tumor (Kurahashi *et al.*, 2007). Jenis senyawa isoflavon ini terutama adalah genistein, daidzein, dan glisitein (Ayuningtias, 2009). Penghambatan sel kanker oleh genistein dicapai melalui mekanisme penghambatan regulasi siklus sel yang menyebabkan ekspresi gen abnormal menurun sehingga menginduksi apoptosis sel abnormal (Peterson *et al.*, 1997). Di samping berkhasiat antikanker, tanaman kedelai berpotensi dalam menurunkan insidensi osteoporosis (Koswara, 2006) dan resiko penyakit *cardiovascular* seperti penyakit jantung dengan membantu menurunkan kadar kolesterol darah (Messina, *et al.* 2002, Johnston, 2003, Yildiz, 2005). Secara *in vitro*, sari kedelai terbukti dapat menghambat proses karsinogenesis (Pawiharsono, 2008). Berdasarkan hal tersebut, kedelai berpotensi sebagai agen kemopreventif baru termasuk untuk kanker kolon, maka dilakukan penelitian ilmiah lebih lanjut untuk mengetahui apakah sari kedelai (*Glycine max* L.) mempunyai pengaruh terhadap apoptosis sel kanker kolon pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA).

Jenis penelitian ini adalah *true experimental laboratories* (Pratiknya, 2003) dengan desain *Post Test Only Control Group Design*. Pemilihan subjek penelitian untuk pengelompokan dan pemberian perlakuan dengan menggunakan RAL (Rancangan Acak Lengkap) (Notoatmodjo, 2002) dengan 2 kelompok kontrol, yaitu kontrol negatif (pur dan aquadest) dan kontrol positif (DMBA) serta 3 kelompok perlakuan, yaitu P₁ (sari kedelai dosis 5 mg/hari), P₂ (sari kedelai dosis 10 mg/hari), dan P₃ (sari kedelai dosis 20 mg/hari).

Berdasarkan penelitian ini sari kedelai (*Glycine max* L.) terbukti mempunyai pengaruh terhadap apoptosis sel kanker kolon, yaitu dapat meningkatkan apoptosis sel kanker kolon pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi DMBA dan didapatkan dosis optimal sari kedelai terhadap apoptosis sel kanker sebesar 20 mg/hari.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat ALLAH SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Sari Kedelai (*Glycine max* L.) terhadap Apoptosis Sel Kanker Colon pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas segala fasilitas dan kesempatan yang diberikan selama menempuh pendidikan kedokteran di Universitas Jember;
2. dr. Heni Fatmawati, M.Kes selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Muhamad Hasan selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini;
3. dr. Edy Junaidi, M.Sc dan dr. Nindya Shinta R.,M.Ked sebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. dr. Rini Riyanti, Sp.PK selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama menjadi mahasiswa;
5. Ibunda Khususiyah dan ayahanda Albar Bandanuji tercinta atas dukungan moril, materi, do’a, dan semua curahan kasih sayang yang tak akan pernah putus;
6. Adik-adikku tercinta, Zaya, Rafly, Zahra, dan Izza, Uti Mudayaroh, Mbah Ibu Fathonah, Mbak Um, Mbak Kus, Mbak Ana, dan Mas Duki, serta segenap keluarga besar yang selalu ceria dan memberikan motivasi, dukungan, bimbingan serta kasih sayang untukku;

7. Rekan kerjaku, Delina, Marsel, Dhea, Yudha, Raras, Natha, Alfa, Faliq, Taufiq, Amin, dan Rahde yang telah telah membantu dan selalu memberikan dorongan serta semangat;
8. Sahabat terbaikku, Ayunita, Nora, dan Vinny yang selalu ada untukku. Terimakasih atas motivasi dan dukungannya dalam penyelesaian skripsi ini;
9. Mbak Rahayu dan Mbak Mira yang telah memberiku motivasi untuk segera menyelesaikan skripsi ini;
10. Teman-teman angkatan 2008 tercinta yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Kedokteran;
11. Guru-guru di TK Wijaya Tulungagung, SDN Kampung Dalem 1 Tulungagung, SMPN 1 Tulungagung, SMAN 1 Boyolangu, serta dosen-dosen Fakultas Kedokteran Universitas Jember, yang telah memberikan ilmu dan membuat penulis mencintai ilmu pengetahuan;
12. Analis Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Gigi Univeritas Jember, Mas Agus, terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya, dukungan serta masukan selama penelitian skripsi ini;
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 28 Oktober 2011

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN BIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kolon	6
2.1.1 Anatomi Kolon.....	6
2.1.2 Vaskularisasi, Inervasi, dan Aliran Limfatik Kolon	9
2.1.3 Histologi Kolon.....	10
2.1.4 Fisiologi Kolon dan Rektum	11
2.1.5 Anatomi <i>Rattus norvegicus</i>	11
2.2 Kanker Kolon	15
2.2.1 Epidemiologi.....	15

2.2.2	Etiologi dan Faktor Resiko	16
2.2.3	Karsinogenesis Kanker Kolon.....	17
2.2.4	Gambaran Histopatologi	18
2.2.5	Manifestasi Klinis	20
2.2.6	Stadium dan Prognosis.....	21
2.3	Apoptosis.....	22
2.3.1	Mekanisme Ekstrinsik.....	24
2.3.2	Mekanisme Intrinsik.....	25
2.4	Tanaman Kedelai (<i>Glycine max</i> L.)	27
2.4.1	Taksonomi Tanaman Kedelai	28
2.4.2	Deskripsi Tanaman Kedelai	28
2.5	Kandungan dan Manfaat Kedelai pada Kanker Kolon	32
2.6	DMBA(7,12–dimethylbenz(<i>a</i>)anthracene)	35
2.7	Kerangka Konseptual	37
2.8	Hipotesis Penelitian.....	38
BAB 3.	METODE PENELITIAN	39
3.1	Jenis Penelitian	39
3.2	Rancangan Penelitian	39
3.3	Hewan Coba dan Diet.....	40
3.4	Estimasi Jumlah Subjek Penelitian	41
3.5	Tempat dan Waktu Penelitian	41
3.5.1	Tempat Penelitian.....	41
3.5.2	Waktu Penelitian	42
3.6	Variabel Penelitian.....	42
3.7	Definisi Operasional Variabel.....	42
3.8	Alat dan Bahan.....	43
3.8.1	Alat.....	43
3.8.2	Bahan	43
3.9	Prosedur Penelitian.....	43
3.9.1	Pemeliharaan Hewan Coba	43
3.9.2	Perlakuan Hewan Coba.....	44

3.9.3	Pengambilan dan Penyimpanan Jaringan Kolon.....	45
3.9.4	Pembuatan Sediaan Apoptosis Jaringan Kolon	45
3.9.5	Pewarnaan Sel Apoptosis dengan <i>Terminal</i> <i>Transferase and Biotin-16-dUTP (TUNEL</i> <i>Fluorescent Method)</i>	45
3.9.6	Pengamatan dan Penghitungan Apoptosis Jaringan Kolon	46
3.10	Analisis Data	46
3.11	Alur Penelitian	47
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	48
4.1	Hasil Penelitian	48
4.1.1	Data Hasil Penelitian.....	48
4.1.2	Hasil Uji Analisis	52
4.2	Pembahasan	54
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN	60
5.1	Kesimpulan	60
5.2	Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN	69

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1	Klasifikasi Ilmiah <i>Rattus norvegicus</i> 13
2.2	Stadium dan Prognosis Kanker <i>Colorectal</i> Berdasarkan Sistem Dukes Modifikasi Astler Coller 21
2.3	Stadium dan Prognosis Kanker <i>Colorectal</i> Berdasarkan Sistem TNM (<i>Tumor, Nodule, Metastasis</i>)..... 21
2.4	Pengelompokan Stadium Klinik Kanker <i>Colorectal</i> 22
2.5	Perubahan Sel Akibat Apoptosis dan Nekrosis..... 27
2.6	Taksonomi <i>Glycine max</i> L. 28
2.7	Komposisi Kedelai per 100 gram Bahan 32
2.8	Perbandingan Antara Protein Kedelai dengan Beberapa Bahan Makanan Lain 32
3.1	Kelompok Perlakuan Sampel dalam Penelitian 44
4.1	Hasil analisis statistik penghitungan jumlah apoptosis sel kanker kolon <i>Rattus norvegicus</i> dengan One Way Anova 50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi <i>Colon</i> dan <i>Rectum</i>	7
2.2 Histologi Kolon secara Mikros perbesaran 100.....	10
2.3 Anatomi <i>Rattus norvegicus</i>	15
2.4 Organ Abdominal <i>Rattus norvegicus</i>	15
2.5 Adenoma kolon (Makros).....	19
2.6 Adenoma kolon (Mikros).....	19
2.7 Jalur Apoptosis.....	23
2.8 Jalur Ekstrinsik Apoptosis.....	25
2.9 Jalur Intrinsik Apoptosis.....	26
2.10 Biji Tanaman Kedelai (<i>Glycine max L.</i>).....	31
3.1 Skema Rancangan Penelitian.....	39
3.2 Skema Alur Penelitian.....	47
4.1 Perbedaan Hasil Gambaran Histopatologi Sel Kolon Normal dan Sel Kanker Kolon pada <i>Rattus Norvegicus</i>	48
4.2 Gambaran Histopatologi Hasil Pewarnaan Imunohistokimia, Metode TUNEL Sel Kolon <i>Rattus norvegicus</i>	49
4.3 Diagram Rata-Rata Jumlah Apoptosis Sel Kolon.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Protokol Pewarnaan Sel Apoptosis dengan <i>Terminal Transferase and Biotin-16-dUTP (TUNEL Fluorescent Method)</i>	69
B. Prosedur Diseksi <i>Rattus norvegicus</i>	70
C. Hasil Tes Normalitas Sampel (<i>One-Sample Kolmogorov-Smirnov</i>) Test.....	71
D. Hasil Tes Homogenitas Sampel (<i>Levene Statistic</i>).....	72
E. Uji Analisis Variansi Satu Arah (<i>One Way ANOVA</i>).....	73
F. Uji <i>Post Hoc (Tukey-HSD)</i>	74
G. Uji Regresi Linear Sederhana.....	75
H. Foto Kegiatan Selama Penelitian.....	76