

**EFEK SITOTOKSIK DAN KINETIKA PROLIFERASI EKSTRAK
ETANOL KULIT BATANG BERINGIN PENCEKIK (*Ficus annulata*) DAN
EPIRUBICIN SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI
TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA T47D**



SKRIPSI

**Disusun oleh :
SITI MULYANAH
1308010169**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO
PURWOKERTO
2017**

**EFEK SITOTOKSIK DAN KINETIKA PROLIFERASI EKSTRAK
ETANOL KULIT BATANG BERINGIN PENCEKIK (*Ficus annulata*) DAN
EPIRUBICIN SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI
TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA T47D**



SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S. Farm.)

Disusun Oleh :

**SITI MULYANAH
1308010169**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO
PURWOKERTO
2017**

HALAMAN PERSETUJUAN

**EFEK SITOTOKSIK DAN KINETIKA PROLIFERASI EKSTRAK
ETANOL KULIT BATANG BERINGIN PENCEKIK (*Ficus annulata*) DAN
EPIRUBICIN SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI TERHADAP SEL
KANKER PAYUDARA T47D**

**SITI MULYANAH
1308010169**

Telah disetujui dan diperiksa oleh pembimbing I dan II
Yang bertandatangan di bawah ini:

Pembimbing I



Dr. Nunuk Arjes Nurulita, M. Si., Apt.

NIK. 2160217

Pembimbing II



Elza Sundhani, M. Sc.

NIK. 2160494

HALAMAN PENGESAHAN

**EFEK SITOTOKSIK DAN KINETIKA PROLIFERASI EKSTRAK
ETANOL KULIT BATANG BERINGIN PENCEKIK (*Ficus annulata*) DAN
EPIRUBICIN SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI TERHADAP SEL
KANKER PAYUDARA T47D**

**SITI MULYANAH
1308010169**

**Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi
Pada hari Rabu tanggal 5 Juli 2017**

SUSUNAN PANITIA

Ketua

**Dwi Hartana, M.Farm., Apt
NIK. 2160399**

Sekretaris

**Aris Budiman, MPH., Apt
NIK. 2160577**

Penguji I

**Dr. Nunuk Arnes Nurulita, M. Si., Apt
NIK. 2160217**

Penguji II

**Elza Sudhani, M. Sc., Apt
NIK. 2160494**

**Mengetahui
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Purwokerto**

**Dr. Agus Siswanto, M.Si., Apt
NIK. 2160309**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Siti Mulyanah

NIM : 1308010169

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Farmasi

Universitas : Universitas Muhammadiyah Purwokerto

menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi ini adalah hasil dari karya saya dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar serta bukan hasil penjiplakan dari karya lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dan apabila kelak dikemudian hari terbukti ada unsur penjiplakan, maka saya bersedia mempertanggung jawabkan sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Purwokerto, 5 Juli 2017

Yang membuat pernyataan,



Siti Mulyanah

1308010169

MOTTO

Sesungguhnya bersama kesukaran itu ada keringanan. Karena itu bila kau sudah selesai (mengerjakan yang lain). Dan berharaplah kepada Tuhanmu. (Q.S Al Insyirah : 6-8).

Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu padahal ia amat buruk bagimu. Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui. (Al-Baqarah : 216)



PERSEMBAHAN

Atas anugerah dan rahmat Allah SWT yang tidak ternilai hingga terciptalah sebuah karya sederhana yang ingin penulis persembahkan kepada :

Kedua orangtua ku, ibu kho dan bapak Iman yang telah memberikan dukungan moril maupun materi, kasih sayang dan cinta serta do'a yang tiada henti untuk kesuksesan anaknya.

Kakaku, Mu'alimah dan A. Haq, juga keponakanku Nava yang senantiasa memberikan dukungan, semangat, senyum dan doa'nya untuk pencapaian saat ini.

Solahul M yang selama ini telah tulus dan ikhlas mendoakan saya, meluangkan waktunya untuk menuntun dan mengarahkan saya, juga memberikan semangat, motivasi disetiap langkah.

Keluarga Daffa Muslimah kost 2 Atika, Rianty, Witar, Neno, Annisa, Aisyah, Zitta, dan Yuliani yang telah menjadi keluarga kedua selama ini, yang selalu memberikan dorongan dan semangat serta keceriaan disetiap langkah.

Keluarga Tim Kultur, Atika, Dyfa, Senja, Fina, Yosi, Endah, Rumiya, Darsini, Desi, Aisyah, Binar, Ridwan yang selalu menemani, membantu dan memberikan motivasi untuk selalu semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.

Keluarga teman-teman Farmasi 2013 UMP yang telah berjuang bersama-sama, memberikan semangat, canda tawa, keceriaan dan motivasi untuk terus maju.

Semoga kita sukses selalu.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirohim Alhamdulillahirobbil'alamin, segala puji bagi Allah SWT. Karena dengan petunjuk dan pertolonganNya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul efek sitotoksik dan kinetika proliferasi ekstrak etanol kulit batang beringin (*Ficus annulata*) dan epirubicin sebagai agen ko-kemoterapi terhadap sel kanker payudara T47D sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan, oleh sebab itu kritik dan saran yang membangun penulis harapkan untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis mengucapkan banyak terima kasih atas segala bantuan, bimbingan, serta kerjasama dengan berbagai pihak yang terkait dalam penyusunan skripsi ini, karena terselesaikannya skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. H. Syamsuhadi Irsyad, S.H.,M.H., selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Purwokerto
2. Dr. Agus Siswanto, M.Si., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memimpin keseluruhan proses mengajar ditempat penulis menuntut ilmu.
3. Wahyu Utamingrum, M.Si., Apt., selaku Ketua Progam Studi Sarjana Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
4. Dr. Nunuk Aries Nurulita, M. Si., Apt. dan Elza Sundhani, M. Sc., Apt. selaku pembimbing yang telah memberikan arahan, bimbingan dan inspirasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Segenap staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang memberikan ilmu dan pengarahan dari awal perkuliahan sampai selesainya skripsi.
6. Laboran Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah membantu selama penelitian.

7. Staf Administrasi dan pembantu pelaksan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang turut mendukung terselesaikannya skripsi.
8. Semua pihak yang yang mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mohon maaf atas segala kesalahan dan kekurangan. Demikian, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca.

Purwokerto, Juni 2017

Penulis,

Siti Mulyanah



RIWAYAT HIDUP

Nama : Siti Mulyanah
Tempat, Tanggal Lahir : Brebes, 30 Agustus 1995
Nama Orang Tua : Imanudin
Khoeriyah

Pendidikan

2001-2006 MI Miftahul Athfal kedawon 01
2007-2009 SMPN 03 LARANGAN
2010-2012 MA Al-Hikmah 02
2013-2017 Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Organisasi

2013-2014 BEM Fakultas Farmasi
2013-2015 PIK-Ma Youth Center UMP



Efek Sitotoksik dan Kinetika Proliferasi Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik (*Ficus annulata*) Dan Epirubicin Sebagai Agen Ko-Kemoterapi Terhadap Sel Kanker Payudara T47D

Siti Mulyanah¹, Nunuk Aries Nurulita², Elza Sundhani³

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan angka kematian yang paling tinggi. Pengobatan kanker payudara yaitu kemoterapi menggunakan epirubicin. Namun pada sebagian besar kasus kemoterapi kanker, banyak regimen kemoterapi yang mengandung antrasiklin mencapai resistensi obat dan efek sampingnya berupa toksisitas jantung, sehingga diperlukan metode untuk meningkatkan sensitivitas epirubicin dan menurunkan efek samping. Beringin pencekik (*Ficus annulata*) yang memiliki jenis famili *Moraceae* diketahui mempunyai sifat sitotoksik dan antiproliferatif. Penelitian ini bertujuan menentukan efek sitotoksik ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik (EEKBBP) dan epirubicin (EPI), efek sitotoksik kombinasi EEKBBP dan EPI, dan efek antiproliferatif. Uji sitotoksik dilakukan dengan menggunakan metode MTT assay dengan waktu inkubasi selama 24 jam dan pengamatan proliferasi selama 48 jam. Uji sitotoksik EEKBBP menghasilkan nilai IC_{50} 374,663 μ g/mL dan epirubicin menghasilkan IC_{50} 277,615 Nm/mL. Kombinasi EEKBBP ($1/2 IC_{50}$) dan EPI ($1/14 IC_{50}$) menunjukkan nilai sinergisitas dengan nilai CI 0,42. Sel T47D mengalami penurunan jumlah sel pada jam ke 0 hingga jam ke 42 dibandingkan dengan kontrol sel, jumlah penurunan sel dengan perlakuan kombinasi EEKBBP dan EPI memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan perlakuan tunggal.

Kata kunci: Ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik, sel T47D, epirubicin, kombinasi

Cytotoxic And Proliferation Kinetics Etanol Extract Of Bark Beringin Pencekik (*Ficus annulata*) And Epirubicin Effects As Agent Of Co-Chemotherapy Against T47D Breast Cancer Cells

Siti Mulyanah¹, Nunuk Aries Nurulita², Elza Sundhani³

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer with a high mortality rate. The treatment for breast cancer is by chemotherapy using epirubicin. But in most cases of cancer chemotherapy, many chemotherapy regimens containing anthracyclines have drug resistant and side effects of cardiac toxicity, so that a method is needed to increase epirubicin sensitivity and decrease the side effects. *Ficus annulata* belonging to the family of the *Moraceae* has cytotoxic and antiproliferative potency. The aimed of this work was to investigate the sitotoxic effect of ethanol extracts bark of *Ficus annulata* (EEKBBP) and epirubicin (EPI), cytotoxic effects of EEKBBP and EPI combinations, and antiproliferative effects. The cytotoxic assay was performed using MTT assay method with 24 hours incubation time and proliferation observation for 48 hours. The cytotoxic of EEKBBP had IC_{50} 374,663 μ g/mL and epirubicin had IC_{50} 277,615 Nm/mL. The combination of EEKBBP (1/2 IC_{50}) and EPI (1/14 IC_{50}) give a synergicity value with a CI value of 0.42. T47D cells have a decrease of cells at the 0th hour of the 42 nd compared to the cell control, the amount of cell decrease with the combined treatment of EEKBBP and EPI gave better results than the single treatment.

Keyword: Ethanol extract of bark beringin pencekik, sel T47D, epirubicin, combination

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
MOTTO.....	v
PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
RIWAYAT HIDUP.....	ix
ABSTRAK.....	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Hasil Penelitian Terdahulu	4
B. Landasan Teori.....	5
1. Pengertian Kanker	5
2. Siklus Sel.....	6
3. Kematian Sel	7
4. Kanker Payudara	9
5. Sel Kanker T47D.....	11
6. Sitotoksik.....	11

7. MTT Assay.....	12
8. Epirubicin.....	13
9. Beringin Pencekik.....	14
10. Maserasi.....	17
C. Kerangka Konsep.....	19
BAB III. METODE PENELITIAN.....	21
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	21
B. Variabel Penelitian.....	21
C. Definisi Variabel Operasional.....	21
D. Waktu dan Tempat Penelitian.....	22
E. Alat dan Bahan.....	22
F. Tahap Penelitian.....	24
G. Analisis Hasil.....	27
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	29
A. Determinasi Tanaman.....	29
B. Pembuatan Simplisia.....	29
C. Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik.....	30
D. Skrining Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik.....	32
E. Potensi Sitotoksik Tunggal Epirubicin dan Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik Menggunakan Metode MTT.....	33
F. Potensi Sitotoksik Kombinasi Epirubicin dan Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik Menggunakan MTT.....	38
G. Uji Proliferasi dengan Doubling Time.....	40
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
A. Kesimpulan.....	43
B. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN.....	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Tabel Interpretasi Nilai CI	28
Tabel 4.1 Hasil Uji Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Etanol kulit Batang Beringin Pencekik	32
Tabel 4.2 Nilai Combination Index (CI) dari Kombinasi Epirubicin dan Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik	40



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Gambar Struktur Epirubicin	13
Gambar 2.2. Tanaman Beringin Pencekik	16
Gambar 4.1. Tanaman Beringin Pencekik (<i>Ficus annulata</i>) (a), kulit batang beringin pencekik (b), simplisia kulit batang beringin pencekik yang telah diserbukan (c), dan ekstrak kental kulit batang beringin pencekik setelah diuapkan pada <i>waterbath</i> (d).....	32
Gambar 4.2. Morfologi sel T47D setelah diberi perlakuan selama 24 jam dengan ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik dan epirubicin.	34
Gambar 4.3. Reduksi MTT di dalam sel hidup oleh enzim reduktase didalam mitokondria menghasilkan kristal formazan.....	35
Gambar 4.4. Morfologi sel T47D (A) kontrol sel sebelum diberi MTT terlihat morfologi sel normal dengan bentuk bulat sampai memanjang dan berisi; (B) kontrol sel setelah diberi MTT, MTT masuk ke dalam sel; (C) EEKBBP 50 µg/mL sebelum diberi MTT; (D) EEKBBPBP 50 µg/mL setelah diberi MTT dilanjutkan inkubasi selama 4 jam.	36
Gambar 4.5. Grafik presentasi konsentrasi vs persentase kehidupan sel (viabilitas sel) antara epirubicin (a) dan ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik (b).	38
Gambar 4.6. Grafik viabilitas sel T47D pada perlakuan kombinasi EEKBBP dan EPI terhadap sel kanker payudara T47D, dengan perlakuan kombinasi berbagai konsentrasi, kombinasi EEKBBP 200 µg/mL dan epirubicin 20 nM/µL menunjukkan sinergisitas dengan nilai CI 0,42.....	39
Gambar 4.7. Grafik penghambatan laju proliferasi sel kanker payudara T47D yang diberi perlakuan ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik dan epirubicin tunggal serta	

kombinasinya, inkubasi jam ke-0, 24 dan 48.....41

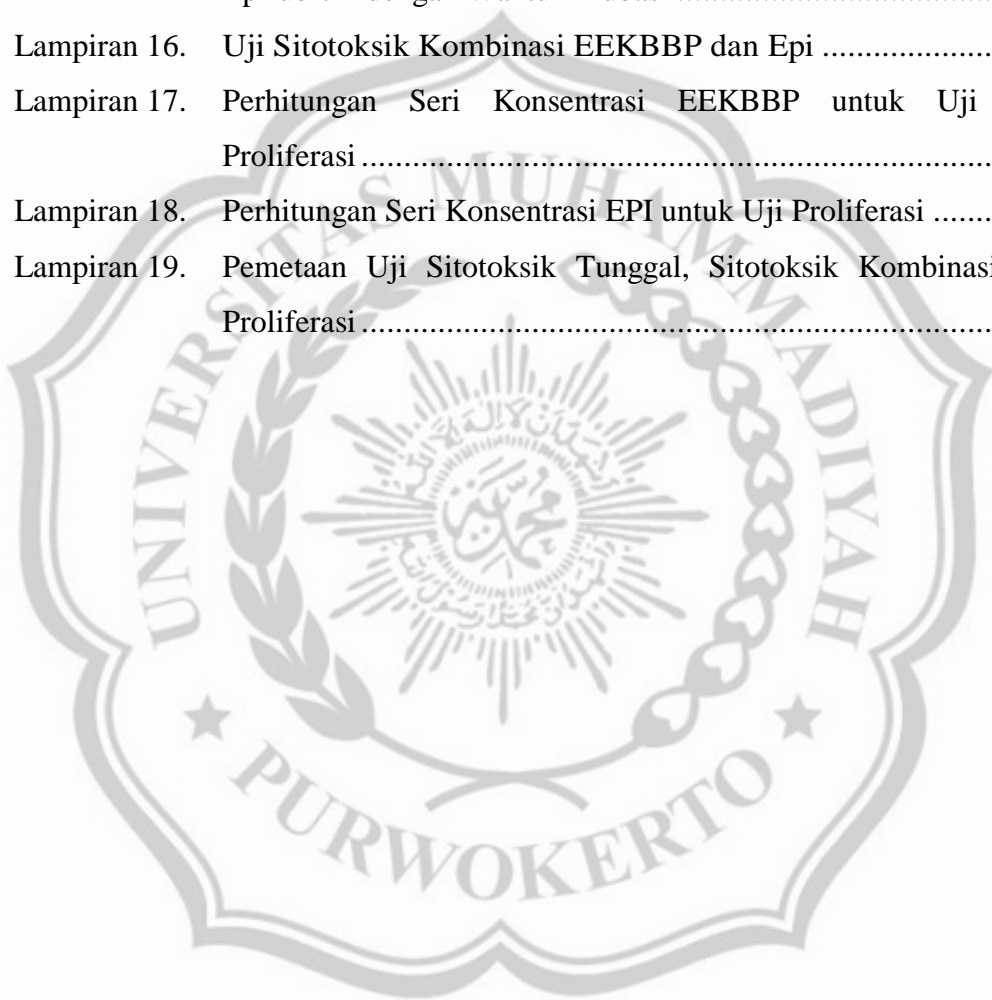
Gambar 4.8. Grafik penghambatan laju proliferasi sel kanker payudara
T47D yang diberi perlakuan kombinasi ekstrak etanol kulit
batang beringin pencekik dan epirubicin, inkubasi jam ke-0,
24 dan 48 jam.....41



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Tahap Penelitian.....	48
Lampiran 2. Hasil Determinasi Tanaman Beringin Pencekik (<i>Ficus annulata</i>)	49
Lampiran 3. Tahapan Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin pencekik <i>Ficus anullata</i> . dan Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik <i>Ficus anullata</i>	50
Lampiran 4. Skrining Senyawa Metabolit Sekunder Menggunakan Pereaksi Warna	51
Lampiran 5. Skema Uji Aktivitas Anti Kanker terhadap Sel Kanker Payudara T47D dengan Metode MTT Assay	52
Lampiran 6. Perhitungan Seri Konsentrasi Sampel Ekstra Etanol Kulit Beringin Pencekik Untuk Uji Sitotoksik Sel T47D	54
Lampiran 7. Perhitungan Seri Konsentrasi Epirubicin Untuk Uji Sitotoksik Sel T47D.....	56
Lampiran 8. Perhitungan (%) Viabilitas Sel Kanker Payudara T47D oleh Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik dengan Waktu Inkubasi	58
Lampiran 9. Perhitungan (%) Viabilitas Sel Kanker Payudara T47D oleh Epirubicin dengan Waktu Inkubasi	59
Lampiran 10. Perhitungan IC ₅₀ Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik (Waktu Inkubasi 24 Jam) dengan Metode Probit Menggunakan Program <i>SPSS 16.0 for windows</i>	60
Lampiran 11. Perhitungan IC ₅₀ Epirubicin (Waktu Inkubasi 24 Jam) dengan Metode Probit Menggunakan Program <i>SPSS 16.0 for windows</i>	65
Lampiran 12. Perhitungan Konsentrasi EEKBBP untuk Uji Sitotoksik Kombinasi	70
Lampiran 13. Perhitungan Konsentrasi Epirubicin untuk Uji Sitotoksik Kombinasi	73

Lampiran 14.	Perhitungan (%) Viabilitas Sel Kanker Payudara T47D pada Uji Sitotoksik Kombinasi oleh Perlakuan Tunggal Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik dengan Waktu Inkubasi	76
Lampiran 15.	Perhitungan (%) Viabilitas Sel Kanker Payudara T47D pada Uji Sitotoksik Kombinasi oleh Perlakuan Tunggal Epirubicin dengan Waktu Inkubasi	77
Lampiran 16.	Uji Sitotoksik Kombinasi EEKBBP dan Epi	78
Lampiran 17.	Perhitungan Seri Konsentrasi EEKBBP untuk Uji Proliferasi	80
Lampiran 18.	Perhitungan Seri Konsentrasi EPI untuk Uji Proliferasi	82
Lampiran 19.	Pemetaan Uji Sitotoksik Tunggal, Sitotoksik Kombinasi, dan Proliferasi	84



DAFTAR SINGKATAN

DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*)

DMSO (*Dimethyl Sulfoxide*)

EKBBP (*ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik*)

EPI (*Epirubicin*)

ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorben assay*)

FBS (*Fetal Bovine Serum*)

IC₅₀ (*Inhibition Concentration 50*)

LAF (*Laminar air Flow*)

MTT (*3-(4,5- Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide*)

PBS (*Phosphate Buffer Saline*)

SDS (*Sodium Dodecyl Sulfate*)

TCD (*Tissue Culture Disk*)

