

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN TEMBELEKAN  
(*Lantana camara*)  
SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI  
5-FLUOROURACIL PADA SEL KANKER PAYUDARA T47D**



**SKRIPSI**

Diajukan sebagai salah satu syarat  
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**DYFA ANGGITA PRAMULAARTA MIFTA SUWARGATI  
1308010045**

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

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN  
TEMBELEKAN (*Lantana camara*)  
SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI  
5-FLUOROURACIL PADA SEL KANKER PAYUDARA T47D**

**DYFA ANGGITA PRAMULAARTA MIFTA SUWARGATI  
1308010045**

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

Pembimbing I



Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt.  
NIK. 2160217

Pembimbing II



Elza Sundhani M. Sc., Apt.  
NIK. 2160494

**HALAMAN PENGESAHAN**

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN TEMBELEKAN  
(*Lantana camara*)  
SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI 5-FLUOROURACIL  
PADA SEL KANKER PAYUDARA T47D**

**DYFA ANGGITA PRAMULAARTA MIFTA SUWARGATI  
1308010045**

**Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi  
Pada hari Senin tanggal 5 Juni 2017**

**SUSUNAN PANITIA**

<p>Ketua</p>  <p><b>Dwi Hartanti, M. Farm., Apt</b> NIK. 2160399</p>	<p>Sekretaris</p>  <p><b>Dr. Asmizenti Djalasrin Djalil, S.Si., M.Si</b> M.P. 19740522000122001</p>
<p>Penguji I</p>  <p><b>Dr. Nunuk Arles Nurulita, M.Si., Apt</b> NIK. 2160217</p>	<p>Penguji II</p>  <p><b>Elza Sandhani, M.Sc., Apt</b> NIK. 2160494</p>

**Mengetahui  
Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Muhammadiyah Purwokerto**

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

## PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Dyfa Anggita Pramulaarta Mifta Suwargati  
NIM : 1308010045  
Program Studi : Farmasi  
Fakultas : Farmasi  
Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Purwokerto

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

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

Purwokerto, 26 Mei 2017  
Yang menyatakan



Dyfa Anggita P.  
1308010045

## **MOTTO**

“Allah SWT pasti akan menunjukkan dan menyadarkan bahwa sesuatu itu bukan milik kita walaupun dengan cara yang menyakitkan (menurut kita)”



## PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim, skripsi ini saya persembahkan untuk:

- ♥ Ibu dan Ayah yang selalu memberikan doa dan segala bentuk dukungan hingga saat ini.
- ♥ Adek saya yang selalu saya repotkan tetapi tidak pernah mengeluh.
- ♥ Keluarga (pakde, bude, om, tante, sepupu) yang banyak membantu saya selama ini.
- ♥ Didik Azkia yang banyak memberikan bantuan, sabar dan selalu memberikan support untuk saya.
- ♥ Teman-teman “Tim Kultur” (Aisyah, Senja, Binaripan, Atika, Yanah, Ridwan, Miya, Fina, Endah, Yosi, Darsini, Desi) yang baru pertama kali menggunakan Laboratorium Kultur UMP dan Alhamdulillah kita berhasil hingga penelitian berakhir.
- ♥ Dosen pembimbing saya Ibu Nunuk Aries Nurulita dan Ibu Elza, terimakasih bimbingannya dari awal penyusunan proposal hingga skripsi selesai.
- ♥ Azizah Yudiarti terimakasih telah membantu mencarikan agen kemo dan sering direpotkan karena banyak ditanya-tanya masalah skripsi.
- ♥ Semua teman-teman yang banyak membantu dan berjuang bersama selama 4 tahun.
- ♥ Adek kelas (Mayrani dan Amal) yang sering membantu aku, sering aku repotin dan aku cerewetin.

## KATA PENGANTAR

Puji dan rasa syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena berkat limpahan rahmat, hidayah, dan inayah-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Skripsi yang berjudul "*Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Tembelean (Lantana Camara) kombinasi dengan 5-Fluorouracil melalui Mekanisme Apoptosis, Penghambatan Proliferasi dan Siklus Sel pada Kanker Payudara T47D*" ini disusun untuk memenuhi persyaratan kurikulum sarjana strata-1 (S-1) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Penulis mengucapkan rasa terimakasih atas semua bantuan yang telah diberikan, baik secara langsung maupun tidak langsung selama penyusunan skripsi ini hingga selesai. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Drs. 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 memberikan berbagai informasi dan bimbingan tentang tata laksana penyusunan skripsi
3. Wahyu Utamingrum, M.Sc., Apt selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi yang telah memberikan berbagai informasi dan bimbingan tentang tata laksana penyusunan skripsi
4. Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan waktu, arahan, masukan dan bimbingan dalam penyusunan skripsi ini
5. Elza Sundhani M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan waktu, arahan, masukan dan bimbingan dalam penyusunan skripsi.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi UMP yang telah memberikan ilmunya sehingga dapat membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi.

7. Kedua orang tua tercinta yang selama ini telah memberikan usaha berupa doa dan dukungan dari segala aspek.
8. Adik dan keluarga saya yang selalu membantu dan mendukung saya.
9. Didik Azkia yang selalu memberikan dukungan di setiap kegiatan saya.
10. Teman-teman saya yang membantu segala hal dalam perjalanan hidup saya.
11. Tim Kultur Sel (Aisyah, Senja, Atika, Yanah, Miya, Darsini, Fina, Yosi, Endah, Binaripan, Ridwan) yang berjuang bersama dalam penelitian.
12. Semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini belum sempurna, baik dari segi materi maupun penyajiannya. Untuk itu saran dan kritik yang sangat diharapkan agar dalam penulisan karya ilmiah maupun artikel ilmiah berikutnya dapat lebih baik lagi.

Terakhir penulis berharap, semoga skripsi ini dapat memberikan hal yang bermanfaat dan menambah wawasan bagi pembaca dan khususnya bagi penulis juga.

Purwokerto, 26 Mei 2017  
Penulis

Dyfa Anggita P.  
1308010045



**Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Tembelean  
(*Lantana camara*)  
sebagai Agen Ko-Kemoterapi  
5-Fluorouracil pada Sel Kanker Payudara T47D**

Dyfa Anggita P<sup>1</sup>, Nunuk Aries Nurulita<sup>2</sup>, Elza Sundhani<sup>3</sup>

**ABSTRAK**

Daun tembelean (*Lantana camara*) telah diteliti memberikan efek sitotoksik terhadap sel A375, memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap sel HEp-2 dan NCI-H292. Penelitian ini bertujuan menentukan efek sitotoksik, sitotoksik kombinasi, antiproliferatif, dan mekanisme penghambatan siklus sel dari ekstrak etanol daun tembelean (EEDT) dan 5-Fluorouracil. Uji sitotoksik dilakukan dengan menggunakan metode MTT *assay* dengan waktu inkubasi selama 24 jam dan pengamatan penghambatan siklus sel dilakukan dengan metode *Flowcytometry*. Uji sitotoksik EEDT menunjukkan potensi sitotoksisitas yang sedang ( $IC_{50}$  125 $\mu$ g/mL). Kombinasi EEDT dan 5FU pada konsentrasi rendah menimbulkan efek antagonis ( $CI > 1,1$ ), pada konsentrasi tinggi menimbulkan efek sinergis ringan–sedang (0,7-0,9). Sel T47D mengalami penurunan jumlah sel pada jam ke-24 hingga 72 pada sel yang diberi perlakuan dibandingkan dengan kontrol sel, namun penurunan jumlah sel pada kombinasi EEDT dan 5FU tidak sebaik penurunan jumlah sel pada pemberian 5FU tunggal. Uji siklus sel menunjukkan akumulasi sel pada fase sub G1 dan G1 pada kombinasi EEDT dan 5FU dibandingkan dengan kontrol sel.

**Kata kunci:** Ekstrak etanol daun tembelean, sel T47D, 5FU, kombinasi

**Effectiveness Test of Ethanolic Extract of *Lantana camara* Leaves  
as Co-chemotherapeutic Agent of 5-Fluorouracil  
on T47D Breast Cancer Cells**

Dyfa Anggita P<sup>1</sup>, Nunuk Aries Nurulita<sup>2</sup>, Elza Sundhani<sup>3</sup>

**ABSTRACT**

*Lantana camara* leaves has been studied having cytotoxic effect on A375 cells, has antiproliferative activity against HEp-2 and NCI-H292 cells. This study aims to observe the combination effect of ethanolic extract of *Lantana camara* leaves (EEDT) and 5-Fluorouracil in cytotoxicity, antiproliferative, and the mechanism of cell cycle inhibition. MTT assay is used in the cytotoxic test with incubation time for 24 hours and modulation of cell cycle observed by Flowcytometry assay. The result showed that EEDT have moderate potency of cytotoxicity (IC<sub>50</sub> 125µg/ml). The combination of EEDT and 5-FU at low concentration has an antagonistic effect (CI>1,1), at high concentrations having a mild-moderate synergistic effect (CI=0,7-0,9). The combination of EEDT and 5-FU was able to provide proliferation effect of T47D cells at 24 to 72 hours compared with cells control, but the antiproliferation effect of combination of EEDT and 5-FU was not as good as a single 5-FU usage. The combination of EEDT and 5-FU increased cell accumulation at sub-G1 and G1 phases.

**Keyword:** ethanolic extract of *Lantana camara*, T47D cells, 5-FU, cell cycle, combination

## RIWAYAT HIDUP

Nama : Dyfa Anggita Pramulaarta Mifta Suwargati  
Tempat, Tanggal Lahir : Banyumas, 25 Maret 1992  
Nama Orang Tua : Budi Sulistiyanto (Ayah), Utami Widayani (Ibu)  
Riwayat Pendidikan :  
a. Sekolah Dasar : SD N Sendang Mulyo 04 Semarang  
b. Sekolah Menengah Pertama : SMP Negeri 1 Sampang  
c. Sekolah Menengah Atas : SMA Negeri Jatilawang  
d. Perguruan Tinggi : Fakultas Farmasi  
Universitas Muhammadiyah Purwokerto

### Kegiatan Ilmiah Mahasiswa

- PKM-P (Program Kreativitas Mahasiswa – Penelitian): Uji Efektivitas Ekstrak Tumbuhan Semanggi Air (*Marsilea crenata*) terhadap Peningkatan Sistem Imun Melalui Aktivasi Makrofag dan Modulasi Sistem Imun Lainnya. Tahun 2015. (Ketua)
- PKM-P (Program Kreativitas Mahasiswa – Penelitian): Efek Antikanker Tanaman Tembelekan (*Lantana camara*) pada Kanker Serviks Melalui Mekanisme Penghambatan Mitosis dan Induksi Kematian Sel.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN SURAT PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN MOTTO.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR GRAFIK.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Hasil Penelitian Terdahulu.....	4
B. Kanker.....	5
C. T47D.....	6
D. Onkogen.....	8
E. Siklus Sel.....	8
F. Kematian Sel.....	9
G. 5-Fluorouracil (5-FU).....	12
H. Tembelekan ( <i>Lantana camara</i> ).....	13
I. Ekstraksi.....	15

I. Kerangka Konsep Penelitian .....	17
J. Hipotesis.....	18
BAB III METODE PENELITIAN.....	19
A. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	19
B. Variabel Penelitian .....	19
C. Definisi Variabel Operasional.....	20
D. Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
E. Alat dan Bahan.....	21
F. Tahap Penelitian.....	22
G. Analisis Data .....	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	28
A. Identifikasi Tumbuhan .....	28
B. Pembuatan Simplisia.....	28
C. Ekstraksi Daun Tembelean .....	28
D. Skrining Senyawa Metabolit Sekunder Daun Tembelean ( <i>Lantana camara</i> ) menggunakan Pereaksi Warna.....	29
E. Uji Sitotoksik Tunggal Ekstrak <i>Lantana camara</i> terhadap sel T47D Menggunakan Metode MTT Assay .....	30
F. Uji Sitotoksik Kombinasi Ekstrak <i>Lantana camara</i> dan 5- Fluorouracil Menggunakan Metode MTT Assay .....	34
G. Uji Proliferasi dengan <i>Doubling Time</i> .....	35
H. Uji Siklus Sel dengan Metode <i>Flowcytometry</i> .....	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
A. Kesimpulan .....	40
B. Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA .....	41

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Interpretasi Nilai CI.....	27
Tabel 4.1.	Hasil uji senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada daun tembelean menggunakan pereaksi warna.....	30
Tabel 4.2.	Nilai <i>Combination Index</i> (CI) pada Perlakuan Kombinasi EEDT dan 5-Fluorouracil.....	35
Tabel 4.3.	Distribusi sel T47D dalam siklus sel setelah perlakuan dengan EEDT, 5FU, dan kombinasi EEDT – 5FU.....	38



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Morfologi sel T47D (Sumber: ATCC) .....	7
Gambar 2.2. Siklus Sel (Sumber: Abrous <i>et al.</i> , 2005).....	9
Gambar 2.3 Gambaran kematian sel secara nekrosis dan apoptosis (Walker NI <i>et al</i> , 1988).....	11
Gambar 2.4. Tumbuhan Tembelean (Dokumen Pribadi) .....	14
Gambar 2.5. Kerangka Konsep.....	17
Gambar 4.1. Ekstraksi daun tembelean ( <i>Lantana camara</i> ) menggunakan pelarut etanol 70% hingga didapatkan ekstrak kental daun tembelean .....	29
Gambar 4.2. Morfologi sel T47D setelah diberi perlakuan selama 24 jam dengan ekstrak etanol daun tembelean dan 5-Fluorouracil. ....	31
Gambar 4.3. Reduksi MTT di dalam sel hidup oleh enzim reduktase di dalam mitokondria menghasilkan kristal formazan (Ebada <i>et al</i> , 2008).....	32
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) EEDT 50 µg/ml sebelum diberi MTT; (D) EEDT 50 µg/ml setelah diberi MTT dilanjutkan dengan inkubasi selama 4 jam. ....	32
Gambar 4.5. Proses penyisipan propidium iodide (PI) ke dalam sel (www.rndsystems.com) .....	37
Gambar 4.6. Distribusi sel T47D dianalisis menggunakan program <i>Guava Cell Cycle</i> .....	38

## GAMBAR GRAFIK

- Grafik 4.1. Presentasi % viabilitas sel T47D vs konsentrasi. (A) Perlakuan EEDT dan (B) Perlakuan 5FU dengan waktu inkubasi 24 jam dilanjutkan dengan MTT pada akhir waktu inkubasi dan ditambahkan *stopper* SDS setelah 4 jam pemberian MTT ..... 33
- Grafik 4.2. Persen viabilitas kombinasi EEDT dan 5FU setelah diinkubasi selama 24 jam ..... 34
- Grafik 4.3. Kurva proliferasi waktu vs standar deviasi. Proliferasi sel T47D menurun dari jam ke-24 hingga jam ke-72..... 36





## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Hasil Identifikasi Tanaman .....	45
Lampiran 2.	Skrining Kandungan Zat Aktif menggunakan Pereaksi Warna	46
Lampiran 3.	Proses Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Tembelean ( <i>Lantana camara</i> ) dan Perhitungan Randemen EEDT .....	47
Lampiran 4.	Perhitungan Seri Konsentrasi Sampel Ekstrak Etanol Daun Tembelean ( <i>Lantana camara</i> ) untuk Uji Sitotoksik Sel T47D .....	48
Lampiran 5.	Perhitungan Seri Konsentrasi 5-Fluorouracil untuk Uji Sitotoksik Sel T47D .....	50
Lampiran 6.	Perhitungan Seri Konsentrasi EEDT untuk Uji Sitotoksik Kombinasi .....	52
Lampiran 7.	Perhitungan Seri Konsentrasi 5-Fluorouracil untuk Uji Sitotoksik Kombinasi .....	55
Lampiran 8.	Pemetaan Uji Sitotoksik Tunggal, Sitotoksik Kombinasi, Proliferasi, dan Siklus Sel .....	58
Lampiran 9.	Hasil Uji Sitotoksik Tunggal .....	60
Lampiran 10.	Uji Sitotoksik Kombinasi EEDT dan 5FU .....	69
Lampiran 11.	Hasil Uji Proliferasi dengan Doubling Time .....	71
Lampiran 12.	Hasil Siklus Sel dengan Metode Flowcytometry .....	73