

**EFEK EKSTRAK ETANOLIK DAUN SIRSAK [*Annona muricata* L.]
TERHADAP AKTIVITAS SITOTOKSIK DOKSORUBISIN PADA SEL
KANKER SERVIKS HeLa**

SKRIPSI



Oleh :

Ani Maryam

135011017

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS WAHID HASYIM
SEMARANG**

2017

**EFEK EKSTRAK ETANOLIK DAUN SIRSAK [*Annona muricata* L.]
TERHADAP AKTIVITAS SITOTOKSIK DOKSORUBISIN PADA SEL
KANKER SERVIKS HeLa**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam
mencapai derajat Sarjana Farmasi
Program Studi Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Wahid Hasyim
Semarang**

Oleh:
Ani Maryam
135011017

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS WAHID HASYIM
SEMARANG
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

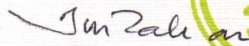
Berjudul

**EFEK EKSTRAK ETANOLIK DAUN SIRSAK [*Annona muricata* L.]
TERHADAP AKTIVITAS SITOTOKSIK DOKSORUBISIN PADA SEL
KANKER SERVIKS HeLa**

Oleh:
Ani Maryam
135011017

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim
Pada tanggal : 12 Juli 2017

Pembimbing,



(Drs. Ibrahim Arifin, M.Sc., Apt.)

Mengetahui
Fakultas Farmasi
Universitas Wahid Hasyim
Dekan



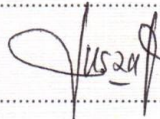
(Agnes Budiarti, S.F., M.Sc., Apt.)

Penguji :

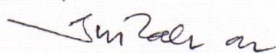
1. Agnes Budiarti, S.F., M.Sc., Apt.


(.....)

2. Devi Nisa Hidayati, M.Sc., Apt.


(.....)

3. Drs. Ibrahim Arifin, M.Sc., Apt.


(.....)

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini saya:

Nama : Ani Maryam

NIM : 135011017

Judul Skripsi : Efek Ekstrak Etanolik Daun Sirsak [*Annona muricata* L.]
Terhadap Aktivitas Sitotoksik Doksorubisin Pada Sel
Kanker Serviks HeLa

Menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, 12 Juli 2017
Yang Membuat Pernyataan,



(Ani Maryam)

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

“Barangsiapa Bertaqwa Kepada Allah, Niscaya Allah Memberikan Jalan Keluar Kepadanya dan Memberi Rezeki dari Arah Yang Tidak Disangka-Sangka. Barangsiapa yang Bertaqwa Kepada Allah, Niscaya Allah Jadikan Urusannya Menjadi Mudah, dan Barangsiapa yang Bertaqwa Kepada Allah, Niscaya Allah akan Menutupi Kesalahan-kesalahannya serta Melipatgandakan Pahala Baginya” (Qs. Ath-Thalaq: 2,3,4,5).

Karya ilmiah ini ku persembahkan untuk :

Ibu dan ayahku, yang selalu memberi dukungan moril maupun materi serta do'a yang tiada henti untuk kesuksesanku.

Kakakku dan kakak iparku yang selalu menyemangati, serta ruanku (ponaan)

yang cantik yang memberikan semangat dengan senyum dan tawa

Para guru dan dosenku yang telah mendidik dan membimbingku,

Almamaterku

Alhamdulillah, All praises to Allah

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmaanirrohim puji syukur senantiasa penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, hidayah serta inayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Efek Ekstrak Etanolik Daun Sirsak [*Annona muricata* L.] Terhadap Aktivitas Sitotoksik Doksorubisin Pada Sel Kanker Serviks HeLa”**. Tidak lupa pula penulis panjatkan shalawat serta salam semoga senantiasa terlimpah curahkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, dan para sahabatnya, hingga kepada umatnya hingga akhir zaman, Aamiin.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh derajat Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ibu Aqnes Budiarti, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang telah memberikan dukungan dan bantuan guna kelancaran penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Drs. Ibrahim Arifin, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing yang selalu menyemangati, memberikan bimbingan, bantuan, nasihat ilmu, waktu dan perhatian dalam persiapan penelitian hingga penyusunan skripsi ini.

3. Ibu Aqnes Budiarti, S.F., M.Sc., Apt. dan Ibu Devi Nisa Hidayati, M.Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran, masukan dan koreksi dalam penyusunan skripsi ini.
4. Seluruh dosen di Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan sebagai dasar penulisan skripsi ini.
5. Pimpinan dan staf di Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.
6. Pimpinan dan staf di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Farmasi Universitas Muhamadiyah Surakarta yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.
7. Staf Laboratorium Ekologi dan Biosistematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Diponegoro Semarang yang telah membantu pelaksanaan determinasi tanaman.
8. Ibuku, ayahku, kakakku, kakak iparku, dan keponakanku Zahra yang selalu berdo'a dan memberi semangat setiap saat.
9. Al-Qur'an sahabatku yang selalu menenangkan hati dan menemaniku setiap hari.
10. Sahabat dan teman-temanku kak rabiatul adawiyah, intan pandini, hairunnisa, baiq ika herlina, ibu anita susilowati, ibu suci rahayu, ibu sulistiyawati, lina ramadhani A.A, nilam eka putri, nurrohmah, hana yunita listanti, mbk nimas, ayu riyawati, kak ria ristarina, kak fani, debby triana rachman yang selalu menyemangatiku dalam berjuang menghadapi masalah selama skripsiku.

11. Erisa vidia, mbk widia, mbk ulya, auliya, dan winda yang telah melalui penelitian ini bersamaku.
12. Teman-teman mahasiswa Farmasi angkatan 2013 yang telah berjuang bersama selama ini.
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berkontribusi dalam membantu pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Semoga Allah Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan berkat dan hidayah-Nya kepada pihak-pihak yang telah berjasa dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Oleh karena itu, segala kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan di masa depan. Semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat yang berarti bagi ilmu pengetahuan pada umumnya dan dunia farmasi pada khususnya.

Semarang, 12 Juli 2017


Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
E. Tinjauan Pustaka	5

1. Kanker Serviks	5
2. Sel Kanker Serviks HeLa	8
3. Doksorubisin.....	10
4. Terapi Kombinasi	13
5. Uji Sitotoksitas Menggunakan Metode MTT	14
6. Tanaman Sirsak	15
F. Landasan Teori.....	18
G. Hipotesis.....	19
BAB II. METODE PENELITIAN.....	20
A. Variabel Penelitian	20
B. Bahan dan Alat Penelitian	20
1. Bahan Penelitian	20
2. Alat Penelitian	21
C. Jalannya Penelitian	22
1. Determinasi Tanaman.....	22
2. Pembuatan Senyawa Uji.....	22
3. Uji Sitotoksitas.....	23
D. Analisa Data	25
1. Analisis Uji Sitotoksitas.....	25

BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
A. Determinasi Tanaman	28
B. Pembuatan Serbuk Daun Sirsak	28
C. Ekstrak Daun Sirsak	29
D. Uji Sitotoksitas	31
1. Uji Sitotoksitas Perlakuan Tunggal	32
2. Uji Sitotoksitas Perlakuan Kombinasi EEDS dan Doksorubisin.	37
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN	42
A. Kesimpulan.....	42
B. Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN.....	47

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Interpretasi nilai <i>combination index</i> (CI)	27
Tabel II.	Persentase Viabilitas Sel pada Perlakuan EEDS Terhadap Sel Kanker Serviks HeLa	33
Tabel III.	Persentase Viabilitas Sel pada Perlakuan Doksorubisin Terhadap Sel Kanker Serviks HeLa	36
Tabel IV.	Persentase Viabilitas Sel Kanker Serviks HeLa Setelah Perlakuan Kombinasi Doksorubisin dan EEDS	38
Tabel V.	Nilai CI (<i>Combination Index</i>) Kombinasi Doksorubisin dan EEDS...	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Morfologi Sel HeLa	9
Gambar 2.	Struktur Doksorubisin	11
Gambar 3.	Pohon dan Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	16
Gambar 4.	Ekstrak Etanolik Daun Sirsak	31
Gambar 5.	Reduksi MTT menjadi Formazan	32
Gambar 6.	Grafik Hubungan Konsentrasi EEDS Terhadap % Viabilitas Sel Kanker Serviks HeLa	34
Gambar 7.	Efek Sitotoksisitas Ekstrak Etanolik Daun Sirsak (EEDS) Terhadap Kanker Serviks HeLa	35
Gambar 8.	Efek Sitotoksisitas Doksorubisin Terhadap Kanker Serviks HeLa ..	36
Gambar 9.	Grafik Hubungan Konsentrasi Doksorubisin Terhadap % Viabilitas Sel Kanker Serviks HeLa	37
Gambar 10.	Efek Kombinasi EEDS-Doksorubisin pada Sel HeLa menggunakan MTT assay	38
Gambar 11.	Grafik Hubungan Konsentrasi Kombinasi EEDS-Doksorubisin Terhadap Persen Viabilitas Sel HeLa.	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Determinasi Tanaman Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	47
Lampiran 2.	Surat Keterangan telah Melaksanakan Penelitian di Laboratorium Biologi Farmasi Universitas Muhamadiyah Surakarta.....	50
Lampiran 3.	Surat Keterangan telah Melaksanakan Penelitian di Laboratorium Biologi Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang	51
Lampiran 4.	Perhitungan Sel, Seri Konsentrasi Ekstrak Etanolik Daun Sirsak (EEDS) dan Seri Konsentrasi Doksorubisin Uji Sitotoksitas Perlakuan Tunggal.....	52
Lampiran 5.	Penentuan Nilai IC ₅₀ Ekstrak Etanolik Daun Sirsak (EEDS) dan Doksorubisin pada Sel Kanker Serviks HeLa	57
Lampiran 6.	Perhitungan Sel, Seri Konsentrasi Ekstrak Etanolik Daun Sirsak dan Seri Konsentrasi Doksorubisin Uji Sitotoksitas Perlakuan Kombinasi	60
Lampiran 7.	Hasil Uji Sitotoksitas Kombinasi Ekstrak Etanolik Daun Sirsak (EEDS) dan Doksorubisin terhadap Sel Kanker Serviks HeLa.....	65

INTISARI

Doksorubisin merupakan agen kemoterapi dalam pengobatan kanker yang memiliki beberapa efek samping seperti *cardiomyopathy*, gagal jantung kongestif dan resistensi, sehingga diperlukan upaya untuk meningkatkan efektivitas dan menurunkan efek sampingnya. Ekstrak etanolik daun sirsak (EEDS) mengandung beberapa senyawa bioaktif yang berpotensi menjadi agen ko-kemoterapi salah satunya *acetogenin*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sinergis kombinasi EEDS dan doksorubisin berdasarkan nilai indeks kombinasi yang diperoleh.

Daun sirsak di ekstraksi menggunakan etanol 70% dengan metode maserasi. Uji sitotoksitas tunggal maupun kombinasi dilakukan selama 24 jam menggunakan MTT assay. Nilai IC_{50} dari pengujian sitotoksitas tunggal digunakan dalam menentukan nilai CI (*Combination Index*). Konsentrasi kombinasi doksorubisin dan EEDS ditetapkan dengan perbandingan 1/2; 1/3; 1/4; 1/6.

Hasil uji sitotoksitas perlakuan tunggal ekstrak etanolik daun sirsak menunjukkan nilai IC_{50} 99,713 μ g/ml dan doksorubisin memberikan nilai IC_{50} 118,920 nM. Perlakuan kombinasi EEDS dan doksorubisin menghasilkan efek sinergis kuat dengan CI 0,1 (16,62 μ g/ml-19,82 nM). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa EEDS memiliki potensi sebagai agen ko-kemoterapi pada kanker serviks.

Kata Kunci : Ekstraketanolik daun *Annona muricata*, Doksorubisin, Sinergisme,

Sel HeLa

ABSTRACT

Doxorubicin is agent of chemotherapy on cancer medicine that have side effect are *cardiomyopathy*, Congestive heart attack and resistant, it needing againts for develop affectivity and stressing of Ethanolic extract of soursop leaf (EESL) it contain bioactive compound that have potential to be agent of co-chemotherapy, one of is *acetogenin*. This research aims of the synergy side effect EESL combination and doxorubicin basic on index value of combination that already research.

Soursop leaf already extraction with 70% ethanol with maceration method. Single Cytotoxicity test and combination test already testing within 24 hours with MTT method and having assay IC_{50} value beside on Single of Cytotoxicity test will be determine CI (*Combination Index*) value.

The result of Cytotoxicity single test EESL showing value IC_{50} 99,713 $\mu\text{g/ml}$ and doxorubicin showing value IC_{50} 118,920 nM. EESL Combination treatment and doxorubicin produce that EESL have strong potential to be agent co-chemotherapy on cervix cancer.

Keywords : Ethanolic extract of *Annona muricata* leaf, Doxorubicin, Synergism, HeLa cell.