

**EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN SEBAGAI
AGEN ANTIKANKER PADA SEL HELA DAN SEL VERO
SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI



Oleh:
Dina Utari
2000023131

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

**EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN SEBAGAI
AGEN ANTIKANKER PADA SEL HELA DAN SEL VERO
SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam
Mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Farmasi
Universitas Ahmad Dahlan
Yogyakarta**



Oleh:

Dina Utari
2000023131

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN SEBAGAI AGEN
ANTIKANKER PADA SEL HELA DAN SEL VERO SECARA *IN VITRO***

Oleh:

Dina Utari
2000023131

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

pada tanggal : 29 April 2024



Pembimbing Utama

Dr. apt. Laela Hayu Nurani, M.Si.

Dekan



Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si

Penguji :

1. Dr. apt. Laela Hayu Nurani, M.Si.
2. Dr. apt. Wahyu Widyaningsih, M.Si.
3. Dr.rer.nat., apt. Sri Mulyaningsih, M.Si.

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dina Utari
NIM :
2000023131
Fakultas : Farmasi Program Studi: Farmasi
Judul tugas akhir : EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN
SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL HELA
DAN SEL VERO SECARA *IN VITRO*

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Hasil karya yang saya serahkan ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar keserjanaan baik di Universitas Ahmad Dahlan maupun di institusi Pendidikan lainnya.
2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan, rumusan, dan hasil pelaksanaan penelitian/implementasi saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan pembimbing akademik dan narasumber penelitian.
3. Hasil karya saya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang telah diketahui dan disetujui oleh pembimbing.
4. Dalam karya saya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali yang digunakan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar Pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila di kemudian hari terbukti ada penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya saya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Ahmad Dahlan.

Yogyakarta, 9 Mei 2024



Dina Utari

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dina Utari
NIM : 2000023131
Fakultas : Farmasi Program Studi: Farmasi
Judul tugas akhir : EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN
SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL HELA
DAN SEL VERO SECARA *IN VITRO*

Dengan ini saya menyerahkan hak sepenuhnya kepada Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut :

Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 9 Mei 2024

Menyetujui,
Dosen Pembimbing

Pengusul



Dr. apt. Laela Hayu Nurani, M.Si.
NIDN.0520097501



Dina Utari
NIM 2000023131

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah *subhanahu wa ta'ala* yang telah memberikan kemudahan sepanjang perjalanan penyusunan skripsi ini. Skripsi ini kupersembahkan untuk :

1. Ibu, Bapak dan kakak-kakakku yang sangat ku cintai dan ku sayangi. Terimakasih untuk semua kasih sayang, do'a, dukungan, dan pengorbanan kalian yang sejak dulu hingga detik ini selalu menyertai perjalanan hidupku.
2. Ibu Dr. apt. Laela Hayu Nurani M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan arahan dengan sabar sehingga mempermudah jalannya penulisan skripsi ini.
3. Teman-teman di Universitas Ahmad Dahlan yakni Dika, Diana, Melita, dan Adniyah yang sudah memberikan bantuan selama perkuliahan maupun selama berlangsungnya penulisan naskah.
4. Tidak lupa skripsi ini saya persembahkan untuk Dina Utari, diri saya sendiri, yang telah berani memulai dan mampu menyelesaikannya dengan tepat waktu.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji dan syukur bagi Allah subhanahu wa ta'ala atas berkah dan rahmat-Nya penulis dapat menyusun skripsi dengan judul “EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL HELA DAN SEL VERO SECARA *IN VITRO*” hingga selesai sesuai dengan kehendak-Nya.

Tak lupa sholawat serta salam tercurahkan untuk junjungan kita baginda nabi Muhammad shalallaahu ‘alaihi wassalaam, yang telah membawa kita dari zaman jahiliyah menuju zaman yang penuh kasih sayang, toleransi, serta ilmu pengetahuan.

Penulisan naskah skripsi ini diajukan sebagai syarat untuk mendapatkan nilai mata kuliah Skripsi sekaligus menyelesaikan pendidikan di Program Studi Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.

Telah banyak peneliti menerima bantuan dari pertolongan dari berbagai pihak baik tenaga, waktu, dan pemikiran hingga tersusunnya skripsi ini. Oleh karena itu banyak terima kasih setulus-tulusnya penulis ucapkan kepada:

1. Dr. apt. Laela Hayu Nurani, M.Si., selaku dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan bimbingan, motivasi, dan arahan selama penyusunan naskah skripsi.
2. Dr. apt. Wahyu Widyaningsih, M.Si., selaku dosen penguji 1 yang telah memberikan arahan serta saran dalam proses penyusunan naskah skripsi.
3. Dr.rer.nat., apt. Sri Mulyaningsih, M.Si., selaku dosen penguji 2 yang telah memberikan arahan serta saran dalam proses penyusunan naskah skripsi.
4. Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
5. Apt. Lolita, M.Sc., Ph.D., selaku Kepala Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
6. Dr. Muchlas, M.T., selaku rektor Universitas Ahmad Dahlan.
7. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis.
8. Adi Hermawansyah, S.Si., selaku laboran Laboratorium Kultur Sel *In Vitro* Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah membantu selama proses penelitian.
9. Seluruh staff dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah membantu dan membersamai selama masa perkuliahan hingga tahap penyusunan skripsi ini.
10. Keluarga yang selalu memberikan dukungan, semangat, serta doa yang menyertai selama berkuliah di tanah yang jauh dari rumah. Kalian tetap akan menjadi tempat berpulang yang selalu dirindukan.
11. Semua teman-teman dan seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini, yang tentunya tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Semoga segala bantuan, bimbingan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis menjadi amal ibadah serta mendapatkan balasan rahmat dari Allah subhanahu wata'ala. Penulis menyadari skripsi ini memiliki kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang ilmu kesehatan, bagi penyusun dan pembaca.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Yogyakarta, 20 April 2024



Dina Utari

DAFTAR ISI

PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES	iv
PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Kajian Teori	6
a. Kanker Serviks	6
b. Kurkumin	8
c. Kuersetin	11
d. Sel Hela	13
e. Sel Vero	13
f. Uji sitotoksik MTT	14
g. Uji Indeks Selektivitas	15
B. Hasil Penelitian yang Relevan	15
C. Kerangka Berpikir	17
D. Hipotesis	19
BAB III METODE PENELITIAN	20
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	20
B. Sampel	20
C. Alat dan Bahan	20
1. Alat	20
2. Bahan	21
D. Variabel Penelitian	21
1. Variabel Terkendali	21

2. Variabel Bebas	21
3. Variabel Terikat	21
E. Prosedur Penelitian	21
1. Pembuatan Larutan Uji Sitotoksik dan Uji Indeks Selektivitas	21
2. Pembuatan Larutan Kurkumin dan Kuersetin untuk Uji Kombinasi	22
3. Panen sel.....	22
4. Uji sitotoksik terhadap sel HeLa	22
5. Uji Sitotoksik terhadap sel Vero	23
6. Uji Indeks Kombinasi.....	24
F. Analisis Data	25
1. Analisis IC ₅₀ Kurkumin dan Kuersetin	25
2. Analisis Data Indeks Selektivitas	25
3. Analisis Data Indeks Kombinasi	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	27
A. Uji aktivitas sitotoksik pada sel HeLa	27
B. Uji aktivitas sitotoksik pada sel Vero dan uji indeks selektivitas	32
C. Uji kombinasi.....	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	41
A. Kesimpulan	41
B. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Lokasi anatomi asal kanker serviks	6
Gambar 2. Struktur kimia kurkumin	8
Gambar 3. Mekanisme kurkumin menginduksi apoptosis pada kanker serviks ...	9
Gambar 4. Struktur kimia kuersetin	11
Gambar 5. Mekanisme kuersetin menginduksi apoptosis pada kanker serviks ..	12
Gambar 6. Reaksi reduksi MTT menjadi garam formazan	15
Gambar 7. Kerangka berpikir	18
Gambar 8. Perubahan morfologi sel HeLa	27
Gambar 9. Grafik hubungan log konsentrasi dengan % viabilitas sel HeLa.....	29
Gambar 10. Perubahan morfologi sel Vero.	32
Gambar 11. Grafik hubungan log konsentrasi dengan % viabilitas sel Vero.	34

DAFTAR TABEL

Tabel I. Konsentrasi kurkumin dan kuersetin pada uji kombinasi	24
Tabel II. Interpretasi nilai CI.....	26
Tabel III. Viabilitas sel HeLa dengan perlakuan kurkumin dan kuersetin.....	28
Tabel IV. Hasil uji sitotoksik kurkumin dan kuersetin pada sel HeLa	31
Tabel V. Viabilitas sel Vero dengan perlakuan kurkumin dan kuersetin	33
Tabel VI. Hasil uji sitotoksik kurkumin dan kuersetin pada sel Vero	34
Tabel VII. Hasil indeks selektivitas kurkumin dan kuersetin pada sel Vero	36
Tabel VIII. Persen Viabilitas Sel HeLa pada Uji Sitotoksik Kombinasi	37
Tabel IX. Indeks kombinasi kurkumin dan kuersetin	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Sel.....	47
Lampiran 2. Pembuatan Larutan Induk Sampel.....	48
Lampiran 3. Pembuatan Seri Kadar Sampel	49
Lampiran 4. Peta Perlakuan	51
Lampiran 5. Perhitungan % Viabilitas Sel pada Uji Sitotoksik Sel Hela.....	53
Lampiran 6. Grafik Hubungan Log Konsentrasi vs % Viabilitas Sel Hela.....	54
Lampiran 7. Perhitungan IC ₅₀ Uji Sitotoksik pada Sel HeLa.....	55
Lampiran 8. Perhitungan % Viabilitas Sel pada Uji Sitotoksik Sel Vero.....	56
Lampiran 9. Grafik Hubungan Log Konsentrasi vs % Viabilitas Sel Vero.....	57
Lampiran 10. Perhitungan IC ₅₀ Uji Sitotoksik pada sel Vero	58
Lampiran 11. Perhitungan Indeks Kombinasi	59
Lampiran 12. Hasil Analisis Regresi Linier dengan SPSS	64
Lampiran 13. Hasil Analisis Statistik One Way ANOVA	68
Lampiran 14. Hasil Analisis Statistik Post Hoc LSD.....	70
Lampiran 15. Foto Sel HeLa Sebelum dan Setelah Pemberian MTT	73
Lampiran 16. Foto Sel Vero Sebelum dan Setelah Pemberian MTT	79
Lampiran 17. Surat Persetujuan Etik	82
Lampiran 18. Dokumentasi Kegiatan	83

INTISARI

Kanker serviks adalah salah satu penyakit kanker yang paling umum terjadi pada wanita di seluruh dunia. Salah satu metode penanganan kanker serviks adalah dengan pemberian agen kemoterapi, tetapi memiliki kelemahan yakni efek samping toksik pada sel normal. Oleh karena itu perlu dikembangkan suatu agen ko-kemoterapi menggunakan gabungan metabolit sekunder seperti kurkumin dan kuersetin. Kurkumin dan kuersetin diketahui memiliki efek sinergis terhadap sel kanker. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek sitotoksik, selektivitas, dan efek sinergisme dari kombinasi kurkumin dan kuersetin terhadap sel kanker serviks HeLa dan sel Vero.

Metode yang digunakan adalah metode eksperimental dengan zat aktif kurkumin dan kuersetin kemudian ditelusuri efek sitotoksik, selektivitas, dan efek sinergis aktivitas antikankernya terhadap sel HeLa dan sel Vero dengan metode MTT. Parameter yang ditentukan adalah IC_{50} , indeks selektivitas, dan indeks kombinasi (CI).

Berdasarkan analisis diketahui bahwa kurkumin dan kuersetin mempunyai efek sitotoksik terhadap sel HeLa dengan nilai IC_{50} sebesar $26,57 \pm 2,00 \mu\text{M}$ dan $149,52 \pm 21,09 \mu\text{M}$. Uji sitotoksik pada sel Vero diperoleh nilai IC_{50} kurkumin dan kuersetin sebesar $73,89 \pm 12,93 \mu\text{M}$ dan $1094,47 \pm 15,68 \mu\text{M}$. Kurkumin dan kuersetin selektif pada sel HeLa dengan indeks selektivitas 2,78 dan 7,32. CI kombinasi kurkumin dan kuersetin pada konsentrasi $\frac{1}{4} IC_{50}$ adalah $0,78 \pm 0,03$ menunjukkan efek sinergis ringan-sedang, sedangkan pada konsentrasi kombinasi IC_{50} atau $\frac{1}{2} IC_{50}$ nilai CI $>0,9$ menunjukkan adanya efek antagonis.

Berdasarkan hasil uji dapat disimpulkan bahwa kombinasi kurkumin dan kuersetin memiliki aktivitas antikanker terhadap sel HeLa dan memiliki tingkat sinergis ringan hingga sedang dengan indeks kombinasi 0,78.

Kata kunci: Indeks kombinasi, kurkumin, kuersetin, kanker serviks

ABSTRACT

Cervical cancer is one of the most common cancers in women throughout the world. One method of treating cervical cancer is by administering chemotherapy agents, but it has the weakness of toxic side effects on normal cells. Therefore, it is necessary to develop a co-chemotherapy agent using a combination of secondary metabolites such as curcumin and quercetin. Curcumin and quercetin are known to have a synergistic effect on cancer cells. The aim of this research was to determine the cytotoxic effect, selectivity and synergistic effect of the combination of curcumin and quercetin on HeLa cervical cancer cells and Vero cells.

The method used was an experimental method with the active substances curcumin and quercetin, then the cytotoxic effect, selectivity and synergistic effect of their anticancer activity on HeLa cells and Vero cells were traced using the MTT method. The parameters determined are IC_{50} , selectivity index, and combination index (CI).

Based on the analysis, it is known that curcumin and quercetin have a cytotoxic effect on HeLa cells with IC_{50} values of $26,57 \pm 2,00 \mu\text{M}$ and $149,52 \pm 21,09 \mu\text{M}$. Cytotoxic tests on Vero cells obtained IC_{50} values for curcumin and quercetin of $73,89 \pm 12,93 \mu\text{M}$ and $1094,47 \pm 15,68 \mu\text{M}$. Curcumin and quercetin were selective in HeLa cells with selectivity indices of 2,78 and 7,32. The CI of the combination of curcumin and quercetin at a concentration of $\frac{1}{4} IC_{50}$ is 0,78 indicating a mild-moderate synergistic effect, while at a combination concentration of IC_{50} or $\frac{1}{2} IC_{50}$ the CI value is $> 0,9$ indicating an antagonistic effect.

Based on the test results, it can be concluded that the combination of curcumin and quercetin has anticancer activity against HeLa cells and has a mild to moderate synergistic level with a combination index of 0,78.

Key words: Combination index, curcumin, quercetin, cervical cancer