

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

**SKRIPSI**



Oleh:

**Dika Khayatulisma**

2000023132

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN  
YOGYAKARTA**

**2024**

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



Oleh:

**Dika Khayatulisma**

2000023132

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN  
YOGYAKARTA  
2024**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

Berjudul

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

Oleh:

**Dika Khayatulisma**

2000023132

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan  
pada tanggal: 2 Mei 2024



Fakultas Farmasi

Universitas Ahmad Dahlan

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 Prof. Dr.apt. Nanik Sulistyani, M.Si
- 3 apt. Azis Ikhsanudin, M.Sc.

## PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dika Khayatulisma  
NIM : 2000023132  
Fakultas : Farmasi Program Studi: Farmasi  
Judul tugas akhir : EFEK SINERGIS DOKSORUBISIN DAN KURKUMIN  
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 kesarjanaan 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 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, 2 Mei 2024



Dika Khayatulisma

## PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dika Khayatulisma  
NIM : 2000023132  
Fakultas : Farmasi Program Studi: Farmasi  
Judul tugas akhir : EFEK SINERGIS DOKSORUBISIN DAN KURKUMIN  
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 menyimpa, 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, 2 Mei 2024

Mengetahui,  
Dosen Pembimbing

Mahasiswa



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

Dika Khayatulisma  
NIM:2000023132

## PERSEMBAHAN

*Alhamdulillah, masyaallah la quwwata illa billah.* Segala puji bagi Allah subhanahu wa ta'ala yang telah memberikan kemudahan sepanjang perjalanan penyusunan skripsi ini. Skripsi ini kupersembahkan untuk:

1. Pintu surgaku, Ibu Siti Ngaisah yang telah melahirkan penulis dengan mempertaruhkan nyawanya, senantiasa selalu sabar mendengarkan keluh kesah penulis dan menyemangati penulis disaat sedang masa terpuruk serta telah melangitkan doa-doa baik hingga skripsi ini dapat selesai dengan baik, Saya persembahkan skripsi dan gelar ini untuk mama. Terimakasih telah memberikan semua cintamu pada penulis. Terimakasih karena selalu tegar menghadapi riuhnya dunia. Namun maaf, jika aku belum bisa membahagiakanmu sepenuhnya. Terlebih maaf karena orang yang dipilih semesta untuk menjadi anakmu adalah aku. Sehat selalu ya ma, hingga nanti kita rayakan kebahagiaan ini bersama-sama.
2. Panutanku, bapak Warsidi yang selalu mendukung, menyemangati, dan mendoakan selama penulisan naskah ini berlangsung, beliau memang tidak berkesempatan merasakan bangku perkuliahan akan tetapi karena kerja kerasnya beliau mampu menjadikan penulis sarjana. Bapak, terimakasih karena tidak pernah menuntutku pada hal-hal yang tidak bisa aku kendalikan sendiri, maaf jika anak perempuanmu ini terlalu sering mengecewakanmu, dan belum bisa memenuhi apa-apa yang bapak inginkan. Tapi sungguh, sedang aku usahakan semuanya untukmu. Sehat selalu ya pak, sampai nanti kau melihat anak perempuanmu ini menjadi manusia kebanggaanmu.
3. 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.
4. Sahabatku Jihan Atihifah Ufairah, sahabat penulis yang paling baik hati, senantiasa selalu menemani, menyemangati, memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis.
5. Teman-temanku di Universitas Ahmad Dahlan (Dina Utari, Diana Rukhmana Putri, Melita Siti Muniroh, Adnyah Fauziah Ajis) dan masih banyak lagi yang sudah memberikan bantuan dan semangat selama perkuliahan maupun selama berlangsungnya penulisan naskah.
6. Teman-temanku KKN (Zulfatin Nafisah, Kiki Dwi Nuraini, Clara Anastasya Angelita), yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis, serta selalu mendengarkan keluh kesah penulis.
7. Tidak lupa skripsi ini saya persembahkan untuk Dika Khayatulisma, diri saya sendiri, yang telah mampu menyelesaikannya, walaupun sering jatuh berulang-kali namun masih mampu untuk bangkit lagi dan tidak menyalahkan diri atas apa yang terjadi, kamu hebat.

## 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 DOKSORUBISIN DAN KURKUMIN 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 akademik dan pembimbing skripsi yang telah memberikan bimbingan, motivasi, dan arahan selama penyusunan naskah skripsi.
2. Prof. Dr. apt. Nanik Sulistyani, M.Si, selaku dosen penguji 1 yang telah memberikan arahan serta saran dalam proses penyusunan naskah skripsi.
3. apt. Azis Ikhsanudin, M.Sc., 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., selaku Kepala Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
6. Prof. 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 perkuliahan

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, 2 Mei 2024



Dika Khayatulisma



## DAFTAR ISI

PENGESAHAN SKRIPSI .....	i
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT .....	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES .....	iii
PERSEMBAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
INTISARI .....	xii
ABSTRACT .....	xiii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Kegunaan Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
A. Kajian Teori .....	5
1. Kanker Serviks .....	5
2. Doksorubisin .....	6
3. Kurkumin .....	8
4. Sel HeLa .....	11
5. Sel Vero .....	11
6. Selektivitas .....	12
7. MTT .....	12
B. Penelitian yang Relevan .....	13
C. Kerangka Berpikir .....	15

D. Hipotesis .....	16
BAB III METODE PENELITIAN .....	18
A. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	18
B. Sampel.....	18
C. Bahan dan Alat.....	18
1. Alat.....	18
2. Bahan.....	19
D. Variabel Penelitian .....	19
1. Klasifikasi Variabel .....	19
E. Prosedur penelitian.....	19
1. Pembuatan Larutan Uji Sitotoksik Tunggal pada Sel HeLa dan Sel Vero ...	19
2. Pembuatan Larutan Doksorubisin dan Kurkumin untuk Uji Kombinasi .....	20
3. Panen Sel .....	20
4. Uji Aktivitas Sitotoksik Tunggal Pada sel HeLa .....	20
5. Uji Tingkat Keamanan Pada Sel Vero .....	21
6. Uji Penentuan Indeks Kombinasi.....	22
F. Analisis Data .....	23
1. Analisis IC <sub>50</sub> doksorubisin dan kurkumin .....	23
2. Analisis Data Indeks Selektivitas .....	24
3. Analisis Data Indeks Kombinasi .....	24
BAB IV PEMBAHASAN.....	26
A. Uji Sitotoksik.....	26
B. Uji Aktivitas Sitotoksik Pada Sel Vero dan Uji Tingkat Keamanan .....	31
C. Uji kombinasi.....	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
A. Kesimpulan .....	40
B. Saran .....	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN.....	46

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Struktur Doksorubisin.....	7
<b>Gambar 2.</b> Struktur Kurkumin.....	9
<b>Gambar 3.</b> Mekanisme Kurkumin menginduksi apoptosis terhadap sel HeLa .....	10
<b>Gambar 4.</b> Reaksi reduksi MTT menjadi Garam Formazan .....	13
<b>Gambar 5.</b> Kerangka berfikir penelitian .....	16
<b>Gambar 6.</b> Perubahan morfologi sel HeLa. ....	27
<b>Gambar 7.</b> Grafik Hubungan log konsentrasi vs % viabilitas sel HeLa .....	28
<b>Gambar 8.</b> Perubahan morfologi sel Vero l. ....	31
<b>Gambar 9.</b> Grafik hubungan log konsentrasi vs % viabilitas sel HeLa.....	33
<b>Gambar 10.</b> Grafik % Viabilitas Sel pada Uji Kombinasi .....	37

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel I.</b> Konsentrasi doksorubisin dan kurkumin pada uji kombinasi .....	22
<b>Tabel II.</b> Interpretasi Nilai CI.....	25
<b>Tabel III.</b> Viabilitas sel HeLa dengan perlakuan Doksorubisin dan Kurkumin. ....	27
<b>Tabel IV.</b> Persamaan regresi linier dan nilai IC <sub>50</sub> pada sel HeLa .....	29
<b>Tabel V.</b> Viabilitas sel Vero dengan perlakuan doksorubisin dan kurkumin .....	32
<b>Tabel VI.</b> Hasil Uji sitotoksik doksorubisin dan kurkumin pada sel Vero .....	33
<b>Tabel VII.</b> Hasil indeks selektivitas doksorubisin dan kurkumin .....	34
<b>Tabel VIII.</b> Persen Viabilitas sel pada Uji Sitotoksik Kombinasi .....	36
<b>Tabel IX.</b> Indeks Kombinasi Doksorubisin dan Kurkumin.....	37

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Prosedur Penanaman Sel .....	46
<b>Lampiran 2.</b> Perhitungan Sel.....	46
<b>Lampiran 3.</b> Pembuatan Larutan Induk Sampel.....	48
<b>Lampiran 4.</b> Pembuatan Seri Kadar Sampel .....	48
<b>Lampiran 5.</b> Peta perlakuan uji sitotoksik tunggal sel HeLa.....	53
<b>Lampiran 6.</b> Peta perlakuan uji selektivitas sel Vero .....	54
<b>Lampiran 7.</b> Peta perlakuan uji sitotoksik kombinasi .....	55
<b>Lampiran 8.</b> Prosedur Pembacaan Absorbansi dengan ELISA reaser.....	56
<b>Lampiran 9.</b> Hasil Pembacaan Absorbansi pada ELISA reader .....	56
<b>Lampiran 10.</b> Perhitungan IC <sub>50</sub> Uji sitotoksik pada sel HeLa.....	58
<b>Lampiran 11.</b> Grafik Hubungan Log Konsentrasi vs % Viabilitas sel HeLa .....	59
<b>Lampiran 12.</b> Perhitungan IC <sub>50</sub> Uji sitotoksik pada sel HeLa.....	61
<b>Lampiran 13.</b> Perhitungan % Viabilitas sel pada Uji Sitotoksik sel Vero .....	61
<b>Lampiran 14.</b> Grafik hubungan Log konsentrasi vs % Viabilitas Sel Vero.....	63
<b>Lampiran 15.</b> Perhitungan IC <sub>50</sub> Uji Sitotoksik pada sel Vero .....	65
<b>Lampiran 16.</b> Perhitungan Indeks Kombinasi.....	66
<b>Lampiran 17.</b> Hasil SPSS Uji Sitotoksik Sel HeLa dan Sel Vero .....	70
<b>Lampiran 18.</b> Hasil SPSS Uji Sitotoksik kombinasi Sel HeLa .....	74
<b>Lampiran 19.</b> Foto sel HeLa Sebelum dan Setelah Pemberian MTT.....	82
<b>Lampiran 20.</b> Surat Persetujuan Etik .....	93

## INTISARI

Kanker serviks menjadi penyebab utama kematian, oleh karena itu perlu adanya pengobatan yang tepat. Doksorubisin sebagai salah satu obat kanker dalam penggunaannya menimbulkan ketoksikan pada sel normal sehingga diperlukan kombinasi. Kurkumin memiliki efek antikanker sekaligus dapat mengurangi terjadinya ketoksikan pada sel normal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sitotoksik, tingkat keamanan dan efek sinergisme dari doksorubisin dan kurkumin sebagai agen antikanker pada sel kanker serviks/sel HeLa dan sel Vero.

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan sampel doksorubisin dan kurkumin kemudian dilakukan pengujian untuk menelusuri efek sitotoksik dengan parameter nilai  $IC_{50}$ , mencari nilai keamanan pada sel normal Vero dengan parameter nilai indeks selektivitas, dan mencari efek sinergis aktivitas senyawa terhadap sel kanker serviks dengan parameter nilai indeks kombinasi.

Berdasarkan analisis diketahui bahwa doksorubisin mempunyai efek sitotoksik terhadap sel HeLa dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar  $2,175 \pm 0,05 \mu\text{M}$ . dan kurkumin sebesar  $26,36 \pm 2,01 \mu\text{M}$ . Uji sitotoksik terhadap sel Vero menghasilkan  $IC_{50}$   $16,572 \pm 5,56 \mu\text{M}$  pada doksorubisin dan kurkumin sebesar  $172,218 \pm 19,92 \mu\text{M}$ . Hasil selektivitas menghasilkan 7,617 untuk doksorubisin dan 6,532 untuk kurkumin. Hasil uji kombinasi menunjukkan konsentrasi  $0,25 \mu\text{M}$  doksorubisin dan  $26 \mu\text{M}$  kurkumin mempunyai efek sinergis dengan nilai indeks kombinasi sebesar 0,64 serta pada konsentrasi  $0,5 \mu\text{M}$  doksorubisin dan  $26 \mu\text{M}$  kurkumin diperoleh nilai indeks kombinasi sebesar 0,83 terhadap sel kanker serviks HeLa.

Berdasarkan hasil uji dapat disimpulkan bahwa kombinasi doksorubisin dan kurkumin memiliki efek sinergis terhadap sel HeLa.

Kata Kunci: Antikanker serviks, doksorubisin, kurkumin, MTT stopper

## ABSTRACT

*Cervical cancer is the main cause of death, therefore there is a need for appropriate treatment. Doxorubicin as a cancer drug, when used, causes toxicity in normal cells, so a combination is needed. Curcumin has anticancer effects and can reduce toxicity in normal cells. This study aims to determine the cytotoxic effect, safety level and synergistic effect of doxorubicin and curcumin as anticancer agents on cervical cancer cells/HeLa cells and Vero cells.*

*This research used an experimental method with samples of doxorubicin and curcumin and then tested to explore the cytotoxic effect with the  $IC_{50}$  value parameter, look for the safety value on normal Vero cells with the selectivity index value parameter, and look for the synergistic effect of compound activity on cervical cancer cells with the combination index value parameter.*

*Based on the analysis, it is known that doxorubicin has a cytotoxic effect on HeLa cells with an  $IC_{50}$  value of  $2.175 \pm 0.05 \mu\text{M}$ . and curcumin of  $26.36 \pm 2.01 \mu\text{M}$ . The cytotoxic test on Vero cells produced an  $IC_{50}$  of  $16.572 \pm 5.56 \mu\text{M}$  on doxorubicin and curcumin of  $172.218 \pm 19.92 \mu\text{M}$ . The selectivity results were 7.617 for doxorubicin and 6.532 for curcumin. The results of the combination test showed that a concentration of  $0.25 \mu\text{M}$  doxorubicin and  $26 \mu\text{M}$  curcumin had a synergistic effect with a Combination Index value of 0.64 and at a concentration of  $0.5 \mu\text{M}$  doxorubicin and  $26 \mu\text{M}$  curcumin an Combination Index value of 0.83 was obtained on cells. HeLa cervical cancer.*

*Based on the test results, it can be concluded that the combination of doxorubicin and curcumin has a synergistic effect on HeLa cells.*

**Key words:** *Cervical anticancer, Doxorubicin, Curcumin, MTT stoper*