

ABSTRAK

EFEK SITOTOKSIK EKSTRAK BIJI SELEDRI (*Apium graveolens* L.) TERHADAP KARSINOMA SERVIKS PADA KULTUR SEL HELA

Veren Jonathan 1610025

Pembimbing I : Dr. Hana Ratnawati, dr., M.Kes., PA(K)

Pembimbing II : Dr. Teresa Liliana Wargasetia, S.Si., M.Kes., PA(K)

Karsinoma serviks adalah keganasan pada epitel serviks, terutama mengenai zona transisional. Salah satu kemoterapi yang digunakan pada pengobatan karsinoma serviks adalah doksorubisin. Namun, penggunaan doksorubisin jangka panjang memiliki efek samping kardiotoxik. Salah satu tanaman herbal yang secara empiris diakui masyarakat sebagai antikanker adalah biji seledri (*Apium graveolens* L.). Biji seledri memiliki kandungan *flavonoid* dan *coumarins* yang memiliki efek antikanker dan antiproliferasi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis aktivitas sitotoksik biji seledri terhadap karsinoma serviks pada kultur sel HeLa. Metode yang dipakai untuk uji sitotoksisitas pada penelitian ini adalah metode MTT *assay* dan dibaca dengan ELISA *reader*. Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian prospektif eksperimental laboratorium sungguhan dengan kultur sel. Sel HeLa diberi perlakuan ekstrak biji seledri (EEAG) dengan 5 variasi konsentrasi yaitu 12,5 µg/mL, 25 µg/mL, 50 µg/mL, 100 µg/mL, dan 200 µg/mL, dibandingkan dengan 5 konsentrasi doksorubisin yaitu 0,125 µg/mL; 0,25 µg/mL; 0,5 µg/mL; 0,75 µg/mL; dan 1 µg/mL dan diinkubasi selama 24 jam. Hasil penelitian dianalisis menggunakan *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey HSD*. Hasil uji analisis menunjukkan terdapat perbedaan persentase kematian sel yang sangat bermakna ($p = 0,000$) pada kelompok perlakuan dengan IC_{50} 264,32 µg/mL, sedangkan IC_{50} doksorubisin terhadap sel HeLa adalah 0,29 µg/mL. Simpulan penelitian ini adalah ekstrak biji seledri (*Apium graveolens* L.) bersifat sitotoksik terhadap sel HeLa dengan nilai IC_{50} sebesar 264,32 µg/mL.

Kata kunci : *Apium graveolens* L., karsinoma serviks, sel HeLa, uji sitotoksisitas

ABSTRACT

CYTOTOXIC EFFECT OF CELERY SEED (*Apium graveolens* L.) EXTRACT ON CERVICAL CARCINOMA IN HELA CELL LINE

Veren Jonathan 1610025

1st Tutor: Dr. Hana Ratnawati, dr., M.Kes., PA(K)

2nd Tutor: Dr. Teresa Liliana Wargasetia, S.Si., M.Kes., PA(K)

*Cervical carcinoma is a malignancy in the cervical epithelium, especially in the transitional zone. One of the chemotherapy used in the treatment of cervical carcinoma is doxorubicin. However, long-term use of doxorubicin can cause cardiotoxic. One of the herbal plants that is empirically recognized in the community as an anticancer is celery seed (*Apium graveolens* L.). Celery contains flavonoids and coumarins which are suspected to have anticancer and antiproliferation effects. The purpose of this study was to analyze the cytotoxic activity of celery seeds on cervical carcinoma in HeLa cell line. The method used for the cytotoxicity test is the MTT assay method and the result read by ELISA reader. The research design is a real prospective experimental laboratory study used randomized complete design. The HeLa cells are divided into 5 groups and treated with celery seed extracts (EEAG) 12.5 µg/mL, 25 µg/mL, 50 µg/mL, 100 µg/mL, and 200 µg/mL and compared with doxorubicin concentrations 0.125 µg/mL; 0.25 µg/mL; 0.5 µg/mL; 0.75 µg/mL; and 1 µg/mL. Then, the HeLa cell incubated for 24 hours. The results analyzed using One Way Anova and continued with the Post Hoc Tukey HSD test. The analysis result showed that there is highly significant difference ($p = 0,000$) in the percentage of cell death in the treatment group with IC_{50} celery seed extract was 264,32 µg/mL while IC_{50} doxorubicin was 0,29 µg/mL. The conclusion is celery seed extract (*Apium graveolens* L.) has cytotoxic effect towards HeLa cells with the IC_{50} 264,32 µg/mL.*

Keywords : *Apium graveolens* L., Cervical carcinoma, HeLa cell lines, Cytotoxicity assay

DAFTAR ISI

| | |
|--|----------|
| LEMBAR PERSETUJUAN | II |
| SURAT PERNYATAAN | III |
| ABSTRAK..... | IV |
| ABSTRACT | V |
| KATA PENGANTAR..... | VI |
| DAFTAR ISI | VIII |
| DAFTAR TABEL | XI |
| DAFTAR GAMBAR..... | XII |
| DAFTAR LAMPIRAN | XIII |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1 LATAR BELAKANG..... | 1 |
| 1.2 IDENTIFIKASI MASALAH | 3 |
| 1.3 TUJUAN..... | 3 |
| 1.4 MANFAAT KARYA TULIS ILMIAH..... | 3 |
| 1.4.1 Manfaat Akademis | 3 |
| 1.4.2 Manfaat Praktis | 3 |
| 1.5 KERANGKA PEMIKIRAN DAN HIPOTESIS PENELITIAN..... | 3 |
| 1.5.1 Kerangka Pemikiran..... | 3 |
| 1.5.2 Hipotesis Penelitian..... | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 6 |
| 2.1 ANATOMI DAN HISTOLOGI SERVIKS UTERI..... | 6 |
| 2.2 KARSINOMA SERVIKS | 7 |
| 2.2.1 Definisi Karsinoma Serviks | 8 |
| 2.2.2 Etiologi dan Faktor Risiko Karsinoma Serviks | 8 |
| 2.2.3 Insidensi dan Epidemiologi Karsinoma Serviks | 9 |
| 2.2.4 Klasifikasi Karsinoma Serviks..... | 9 |
| 2.2.4.1 Klasifikasi Stadium Menurut FIGO..... | 9 |
| 2.2.4.2 Klasifikasi CIN (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasma</i>)..... | 11 |
| 2.2.5 Patogenesis dan Patofisiologi Karsinoma Serviks | 11 |
| 2.2.6 Skrining Karsinoma Serviks | 13 |
| 2.2.7 Gejala Klinik Karsinoma Serviks | 17 |
| 2.2.8 Penatalaksanaan Karsinoma Serviks | 18 |
| 2.2.9 Pencegahan Karsinoma Serviks | 20 |
| 2.2.10 Komplikasi Karsinoma Serviks..... | 20 |
| 2.2.11 Prognosis Karsinoma Serviks..... | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3 SIKLUS SEL | 21 |
| 2.4 KULTUR SEL HELa | 23 |
| 2.5 SELEDRI (<i>APIUM GRAVEOLENS L.</i>)..... | 26 |
| 2.5.1 Taksonomi Seledri | 26 |
| 2.5.2 Morfologi Seledri..... | 26 |
| 2.5.3 Kandungan Seledri | 28 |
| 2.5.4 Manfaat Seledri | 28 |
| 2.6 DOKSORUBISIN | 33 |
| 2.7 UJI SITOTOKSISITAS DENGAN MTT <i>ASSAY</i> | 33 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 35 |
| 3.1 ALAT DAN BAHAN | 35 |
| 3.1.1 Alat..... | 35 |
| 3.1.2 Bahan..... | 35 |
| 3.2 SUBJEK PENELITIAN..... | 36 |
| 3.3 LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN..... | 36 |
| 3.4 RANCANGAN PENELITIAN | 36 |
| 3.4.1 <i>Desain Penelitian</i> | 36 |
| 3.4.2 <i>Variabel Penelitian</i> | 37 |
| 3.4.3 <i>Definisi Operasional</i> | 37 |
| 3.5 PROSEDUR PENELITIAN..... | 38 |
| 3.5.1 <i>Prosedur Kerja</i> | 39 |
| 3.5.1.1 Sterilisasi Alat..... | 39 |
| 3.5.1.2 Pembuatan Media DMEM ⁸⁴ | 39 |
| 3.5.1.3 Pembuatan Media Pertumbuhan | 39 |
| 3.5.1.4 Preparasi Sel HeLa (24 jam sebelum percobaan) | 40 |
| 3.5.1.5 Ekstrak Biji Seledri..... | 41 |
| 3.5.1.6 Penghitungan Jumlah Sel..... | 41 |
| 3.5.1.7 Pembagian Konsentrasi Variabel Penelitian pada <i>Microplate 96 well</i> | 42 |
| 3.5.1.8 Uji Sitotoksitas dengan MTT <i>Assay</i> dibaca dengan ELISA <i>reader</i> | 43 |
| 3.5.1.9 Penghitungan <i>Inhibition Concentration 50 (IC₅₀)</i> | 44 |
| 3.6 ANALISIS DATA | 45 |
| 3.6.1 <i>Hipotesis Statistik</i> | 45 |
| 3.6.2 <i>Kriteria Uji</i> | 45 |
| 3.7 ETIK PENELITIAN | 45 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 46 |
| 4.1 HASIL PENELITIAN | 46 |
| 4.1.1 <i>Uji Sitotoksitas</i> | 46 |
| 4.1.2 <i>Uji Statistik</i> | 48 |
| 4.1.2.1 Uji Normalitas | 48 |
| 4.1.2.2 Uji One Way Anova | 48 |
| 4.1.2.3 Uji <i>Post Hoc Tukey HSD</i> | 49 |
| 4.1.2.4 <i>Inhibition Concentration 50 (IC₅₀)</i> | 50 |

| | |
|--|----|
| 4.2 PEMBAHASAN | 51 |
| 4.3 UJI HIPOTESIS | 53 |
| 4.3.1 Uji One Way Anova dan Post Hoc Tukey HSD | 53 |
| BAB V SIMPULAN DAN SARAN..... | 55 |
| 5.1 SIMPULAN..... | 55 |
| 5.2 SARAN | 55 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 56 |
| RIWAYAT HIDUP | 78 |



DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 2. 1. Klasifikasi FIGO | 10 |
| Tabel 2. 2. Penatalaksanaan Berdasarkan Stadium..... | 18 |
| Tabel 2. 3. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor (CKI) | 23 |
| Tabel 2. 4. Kandungan Medium DMEM | 25 |
| Tabel 4. 1. Uji Sitotoksitas Ekstrak Biji Seledri terhadap Sel HeLa..... | 46 |
| Tabel 4. 2. Uji Sitotoksitas Doksorubisin terhadap Sel HeLa..... | 47 |
| Tabel 4. 3. Hasil Uji One Way Anova Pengaruh EEAG terhadap Sel HeLa | 48 |
| Tabel 4. 4. Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey</i> HSD Pengaruh EEAG terhadap Sel HeLa | 49 |
| Tabel 4. 5. Hasil Uji Probit EEAG | 50 |
| Tabel 4. 6. Hasil Uji Probit Doksorubisin | 50 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 2. 1. Anatomi Sistem Reproduksi Perempuan | 6 |
| Gambar 2. 2. Potongan Memanjang Serviks, Endoserviks, Kanalis Servikalis | 7 |
| Gambar 2. 3. Spektrum Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) | 11 |
| Gambar 2. 4. Patogenesis Karsinoma Serviks | 12 |
| Gambar 2. 5. Teknik <i>Pap Smear</i> | 13 |
| Gambar 2. 6. Algoritma Skrining (Deteksi Dini) dengan <i>Pap Smear</i> | 14 |
| Gambar 2. 7. Hasil Pemeriksaan IVA..... | 15 |
| Gambar 2. 8. Algoritma Skrining (Deteksi Dini) dengan Pemeriksaan IVA | 15 |
| Gambar 2. 9. Alat Servikografi..... | 16 |
| Gambar 2. 10. Alat Kolposkopi | 17 |
| Gambar 2. 11. Algoritma Penatalaksanaan Karsinoma Serviks..... | 19 |
| Gambar 2. 12. Siklus Sel | 21 |
| Gambar 2. 13. Cyclin-Dependent Kinase (CDK) | 22 |
| Gambar 2. 14. <i>Apium graveolens L.</i> | 26 |
| Gambar 2. 15. Morfologi Tanaman Seledri (<i>Apium graveolens L.</i>) | 28 |
| Gambar 2. 16. Struktur Kimia Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone) | 31 |
| Gambar 3. 1. <i>Mikroplate 96 well</i> | 42 |

DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | Halaman |
|--|---------|
| LAMPIRAN 1 Ethical Approval | 64 |
| LAMPIRAN 2 Hasil ELISA Reader Ekstrak Biji Seledri Terhadap Sel HeLa..... | 65 |
| LAMPIRAN 3 Hasil ELISA Reader Doksorubisin Terhadap Sel HeLa..... | 66 |
| LAMPIRAN 4 Hasil Uji Normalitas | 67 |
| LAMPIRAN 5 Uji Statistik One Way Anova dan Post Hoc Tukey HSD..... | 68 |
| LAMPIRAN 6 Uji probit EEAG terhadap Kematian sel HeLa dan Persamaan Garis | 70 |
| LAMPIRAN 7 Uji probit Doxorubisin terhadap Kematian sel HeLa | 73 |
| LAMPIRAN 8 Dokumentasi | 75 |

