

ABSTRAK

EFEK SITOTOKSISITAS KOMBINASI DOKSORUBISIN DAN APIGENIN DIBANDINGKAN DENGAN DOKSORUBISIN TUNGGAL TERHADAP KARSINOMA SERVIKS PADA KULTUR SEL HeLa

Eaufira Mereditha Pasaribu 1610184

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

Pembimbing II : dr. Sri Nadya J.Saanin, M.Kes.

Karsinoma serviks merupakan salah satu jenis kanker pada perempuan dengan insidensi yang cukup tinggi di Indonesia. Terapi yang sering diberikan untuk penderita karsinoma serviks, yaitu kemoterapi. Salah satu contoh obatnya adalah Doksorubisin, namun sering memberikan efek samping berupa kardiotoxik. Itu sebabnya perlu dicari obat herbal yang dapat bekerja sebagai terapi suportif sehingga dapat mengurangi efek samping dari kemoterapi tersebut. Apigenin merupakan turunan *flavonoid* yang ada pada tumbuh-tumbuhan dan mempunyai sifat anti-kanker. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat efek sitotoksitas kombinasi doksorubisin dan apigenin dibandingkan dengan doksorubisin tunggal terhadap karsinoma serviks pada kultur sel HeLa. Metode penelitian yang digunakan adalah MTT *assay* untuk uji sitotoksitas dan hasilnya dibaca dengan ELISA *reader*. Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratorium sungguhan dengan menggunakan kultur sel. Kelompok perlakuan berjumlah 6 kelompok, yaitu doksorubisin dengan konsentrasi 0,125 µg/ml ditambah apigenin dengan 6 konsentrasi, yaitu 5 µg/ml, 10 µg/ml, 20 µg/ml, 40 µg/ml, 80 µg/ml, dan 160 µg/ml. Kontrol pembanding doksorubisin 0,125 µg/ml. Hasil data dianalisis dengan *One Way Anova* dan dilanjut dengan *Post Hoc Tukey HSD*. Hasil analisis yang didapat adalah hanya pada kombinasi doksorubisin dengan apigenin 80 µg/ml yang memiliki sitotoksitas lebih tinggi dibandingkan dengan doksorubisin tunggal dengan nilai yang bermakna ($p = 0,035$).

Kata kunci : apigenin, doksorubisin, karsinoma serviks, sel HeLa, uji sitotoksitas

ABSTRACT

THE CYTOTOXICITY EFFECT OF COMBINATION OF DOXORUBICIN AND APIGENIN COMPARED WITH SINGLE DOXORUBICIN ON CERVICAL CARCINOMA IN HeLa CELL CULTURE

Eaufira Mereditha Pasaribu 1610184

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

2nd Tutor : dr. Sri Nadya J.Saanin, M.Kes.

Cervical carcinoma is a type of cancer in women with a high incidence in Indonesia. Long-term therapy that can be given for this disease is chemotherapy. One example of the drug is Doxorubicin. Side effect of Doxorubicin induces cardiotoxic. Treatment from herbs should be considered to minimize this side effect. Apigenin is derivative of flavonoid that exist in plants and has anticancer properties. The purpose of this study was to look at the cytotoxicity effect of combination of doxorubicin and apigenin compared with single doxorubicin on cervical carcinoma in HeLa cell culture. The method of this study used MTT assay for cytotoxicity test and the result was read by ELISA reader. The study design used a real laboratory experimental study using cell culture. The treatment group consisted of 6 groups, namely doxorubicin with a concentration of 0,125 µg/ml added with 6 concentrations of apigenin (5 µg/ml, 10 µg/ml, 20 µg/ml, 40 µg/ml, 80 µg/ml and 160 µg/ml). The comparative control is only doxorubicin 0,125 µg/ml. The results were analyzed with One Way Anova and continued with Post Hoc Tukey HSD. The result of the analysis obtained only on the combination of doxorubicin with apigenin 80 µg/ml which has a higher cytotoxicity compared with a single doxorubicin with significant value ($p = 0,035$).

Keywords : apigenin, doxorubicin, cervical carcinoma, HeLa cell, cytotoxicity test

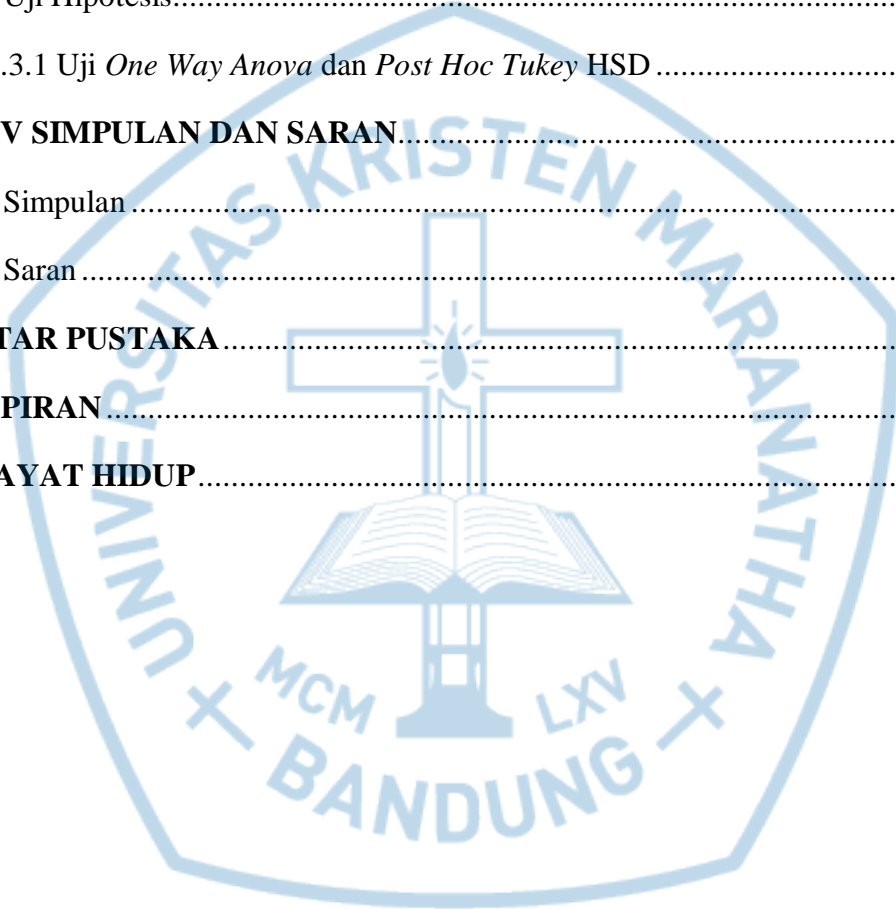
DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| JUDUL | i |
| LEMBAR PERSETUJUAN | ii |
| SURAT PERNYATAAN | iii |
| ABSTRAK | iv |
| ABSTRACT | v |
| KATA PENGANTAR | vi |
| DAFTAR ISI | viii |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2 Identifikasi Masalah..... | 3 |
| 1.3 Tujuan | 4 |
| 1.4 Manfaat | 4 |
| 1.4.1 Manfaat Akademis | 4 |
| 1.4.2 Manfaat Praktis..... | 4 |
| 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian | 4 |
| 1.5.1 Kerangka Pemikiran | 4 |
| 1.5.2 Hipotesis Penelitian | 6 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 7 |
| 2.1 Anatomi dan Histologi Serviks | 7 |
| 2.2 Siklus Sel..... | 8 |

| | |
|--|----|
| 2.3 Karsinoma Serviks..... | 12 |
| 2.3.1 Definisi Karsinoma Serviks | 12 |
| 2.3.2 Insidensi dan Epidemiologi Karsinoma Serviks | 13 |
| 2.3.3 Etiologi dan Faktor Risiko Karsinoma Serviks..... | 13 |
| 2.3.4 Klasifikasi Karsinoma Serviks | 15 |
| 2.3.4.1 Klasifikasi CIN (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasma</i>)..... | 15 |
| 2.3.4.2 Klasifikasi FIGO | 16 |
| 2.3.5 Patogenesis Karsinoma Serviks..... | 17 |
| 2.3.6 Gejala Klinis Karsinoma Serviks | 20 |
| 2.3.7 Skrining Karsinoma Serviks | 21 |
| 2.3.8 Penatalaksanaan Karsinoma Serviks | 24 |
| 2.3.9 Pencegahan Karsinoma Serviks | 24 |
| 2.3.10 Prognosis Karsinoma Serviks..... | 25 |
| 2.4 Kultur Sel HeLa..... | 25 |
| 2.5 Uji Sitotoksitas MTT <i>assay</i> | 26 |
| 2.6 Doksorubisin | 27 |
| 2.7 Apigenin..... | 28 |
| 2.7.1 Manfaat Apigenin..... | 30 |
| 2.7.1.1 Antioksidan dan Anti Inflamasi..... | 31 |
| 2.7.1.2 Anti Hipertensi | 31 |
| 2.7.1.3 Anti Diabetes..... | 31 |
| 2.7.1.4 Anti Bakteri dan Anti Virus | 32 |
| 2.7.1.5 Mengatasi Amnesia dan <i>Alzheimer's Disease</i> | 32 |
| 2.7.1.6 Mengatasi depresi..... | 32 |
| 2.7.1.7 Anti Kanker | 33 |

| | |
|---|----|
| BAB III METODE PENELITIAN | 36 |
| 3.1 Alat dan Bahan | 36 |
| 3.1.1 Alat | 36 |
| 3.1.2 Bahan | 36 |
| 3.2 Subjek Penelitian | 37 |
| 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian | 37 |
| 3.4 Rancangan Penelitian | 37 |
| 3.4.1 Desain Penelitian | 37 |
| 3.4.2 Variabel Penelitian | 38 |
| 3.4.3 Definisi Operasional | 38 |
| 3.5 Prosedur Penelitian | 39 |
| 3.5.1 Pembuatan Ekstrak Apigenin | 40 |
| 3.5.2 Sterilisasi Alat | 40 |
| 3.5.3 Pembuatan Media DMEM | 40 |
| 3.5.4 Pembuatan Media Pertumbuhan | 40 |
| 3.5.5 Preparasi Sel HeLa (24 jam sebelum percobaan) | 41 |
| 3.5.6 Penghitungan Jumlah Sel | 41 |
| 3.5.7 Uji Sitotoksitas dengan MTT <i>assay</i> | 42 |
| 3.6. Analisis Data | 43 |
| 3.6.1 Hipotesis Statistik | 43 |
| 3.6.2 Kriteria Uji | 44 |
| 3.6 Etik Penelitian | 44 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 45 |
| 4.1 Hasil Penelitian | 45 |
| 4.1.1 Uji Sitotoksitas | 45 |

| | |
|--|----|
| 4.1.2 Analisa Statistik | 47 |
| 4.1.2.1 Uji Normalitas..... | 47 |
| 4.1.2.2 Uji <i>One Way Anova</i> | 48 |
| 4.1.2.3 Uji <i>Post Hoc Tukey HSD</i> | 48 |
| 4.2. Pembahasan..... | 50 |
| 4.3 Uji Hipotesis..... | 51 |
| 4.3.1 Uji <i>One Way Anova</i> dan <i>Post Hoc Tukey HSD</i> | 51 |
| BAB V SIMPULAN DAN SARAN | 53 |
| 5.1 Simpulan | 53 |
| 5.2 Saran | 53 |
| DAFTAR PUSTAKA | 54 |
| LAMPIRAN | 60 |
| RIWAYAT HIDUP | 68 |

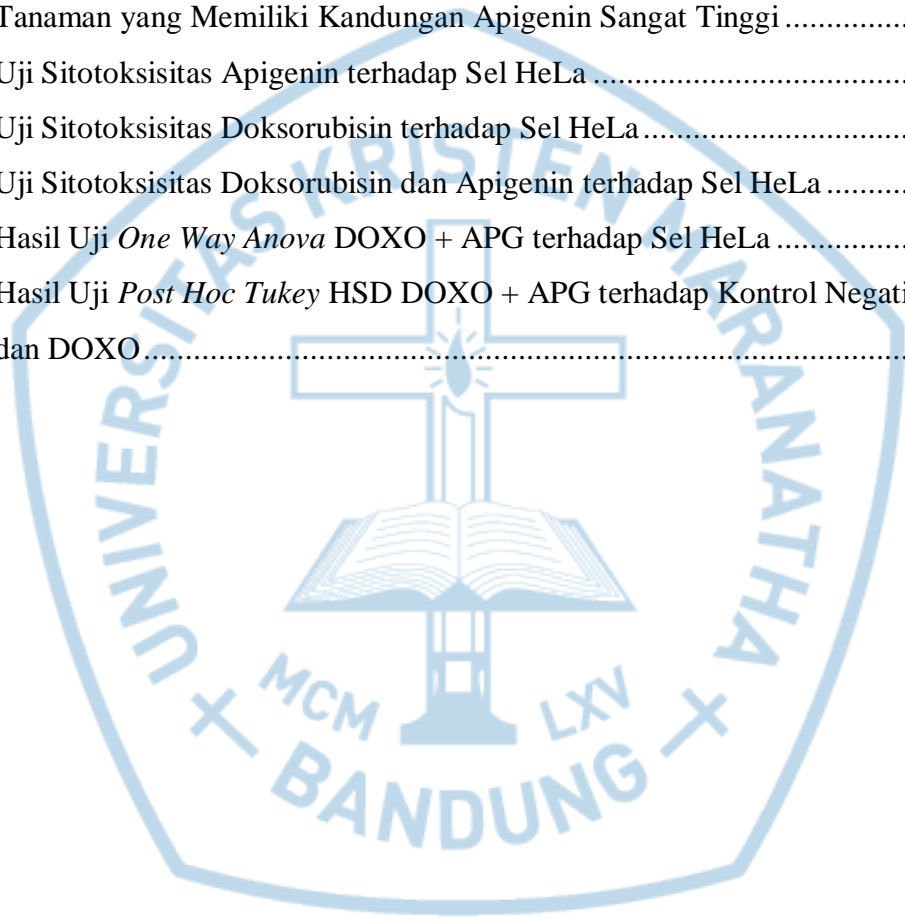


DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Anatomi Genitalia Interna Wanita | 8 |
| 2.2 Lokasi SCJ Bervariasi | 8 |
| 2.3 Siklus Sel..... | 9 |
| 2.4 Tahapan dalam Proses Mitosis | 10 |
| 2.5 Gambaran Histopatologis Neoplasia Intraepitel Serviks..... | 15 |
| 2.6 Klasifikasi FIGO Mengenai Karsinoma Serviks | 17 |
| 2.7 Patogenesis Karsinoma Serviks | 19 |
| 2.8 Drainase Jaringan Limfatik pada Serviks..... | 20 |
| 2.9 Alogritma Skrinning Pemeriksaan IVA | 21 |
| 2.10 Pemeriksaan Pap Smear | 22 |
| 2.11 Alogritma Skrinning Pemeriksaan Pap Smear..... | 23 |
| 2.12 Struktur Kimia Doksorubisin..... | 27 |
| 2.13 Struktur Kimia Apigenin (4',5,7,-trihydroxyflavone) dan Kadarnya dalam Beberapa Jenis Tanaman | 30 |
| 2.14 Mekanisme Apigenin sebagai Terapi Anti Kanker..... | 34 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|--|---------|
| 2. 1 Cyclin dengan Pasangan CDK nya dalam Bentuk Ikatan Kompleks | 11 |
| 2. 2 Klasifikasi Lesi Prekursor Kanker Serviks..... | 15 |
| 2. 3 Klasifikasi Stadium Karsinoma Serviks Menurut FIGO..... | 16 |
| 2. 4 Penatalaksanaan Umum untuk Karsinoma Serviks | 24 |
| 2. 5 Tanaman yang Memiliki Kandungan Apigenin Sangat Tinggi | 29 |
| 4. 1 Uji Sitotoksisitas Apigenin terhadap Sel HeLa | 45 |
| 4. 2 Uji Sitotoksisitas Doksorubisin terhadap Sel HeLa | 46 |
| 4. 3 Uji Sitotoksisitas Doksorubisin dan Apigenin terhadap Sel HeLa | 47 |
| 4. 4 Hasil Uji <i>One Way Anova</i> DOXO + APG terhadap Sel HeLa | 48 |
| 4. 5 Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey HSD</i> DOXO + APG terhadap Kontrol Negatif dan DOXO..... | 48 |



DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | Halaman |
|--|---------|
| 1 <i>Ethical Approval</i> | 60 |
| 2 Hasil ELISA Reader | 61 |
| 3 Hasil Uji Normalitas | 62 |
| 4 Hasil Uji <i>One Way Anova</i> dan <i>Post Hoc Tukey HSD</i> | 63 |
| 5 Foto Dokumentasi | 67 |

