

SKRIPSI

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK FRAKSI ETIL ASETAT BIJI MELINJO
(*Gnetum gnemon* L.) DAN PENGAMATAN SIKLUS SEL KANKER
KOLON WiDr BERDASARKAN METODE *FLOWCYTOMETRY***

**Disusun untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Derajat Sarjana
Farmasi pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta**



Disusun oleh

SALSABILA MILANDO PRADANI ZURIAGESTY

20180350037

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA

2022

MOTTO

“Man Jadda Wajada”

(Siapa yang bersungguh-sungguh, maka ia akan mendapatkannya)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”

— QS: Al-Insyirah (8-9)—

“Stars can't shine without darkness”

— D.H. Sidebottom—

“Usahamu harus sejalan dengan impianmu”

— Salsa—

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Salsabila Milando Pradani Zuriagesty

NIM : 20180350037

Progr Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis benar- benar merupakan hasil karya sendiri dan belum pernah diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan daftar pustaka di bagian akhir skripsi ini.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dibuktikan skripsi ini merupakan hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Yogyakarta, 14 Januari 2022

Yang membuat pernyataan,



Salsabila Milando Pradani Zuriagesty

NIM. 20180350037

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillahirabbil'alamin

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan kesehatan, berkat, rahmat, karunia dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan sebaik-baiknya. Namun penulis menyadari bahwa skripsi yang telah disusun ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun untuk menjadi pembelajaran di kemudian hari.

Penulis persembahkan skripsi ini kepada:

Kedua orang tua tercinta, Suharno, S.Pd., dan Heni Zuriantini, S.Pd., keluarga, dan sahabat yang selalu mendoakan, memberi dukungan, dan menjadi motivasi penulis untuk mencapai kesuksesan.

Para penderita kanker di seluruh dunia, semoga senantiasa diberi kekuatan dan kesembuhan oleh Allah SWT.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“Uji Aktivitas Sitotoksik Fraksi Etil Asetat Biji Melinjo (*Gnetum Gnemon L.*) dan Pengamatan Siklus Sel Kanker Kolon WiDr Berdasarkan Metode *Flowcytometry*”**. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah memberikan bantuan, doa, serta dukungan selama menulis dan menyelesaikan proposal penelitian ini, kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan proposal penelitian.
2. Bapak Dr. apt. Hari Widada, M.Sc., selaku Ketua Program Studi Farmasi FKIK UMY.
3. Bapak Dr. apt. Rifki Febriansah, M.Sc., selaku dosen pembimbing penelitian yang sudah banyak memberi masukan dan motivasi selama penelitian dan penyusunan naskah skripsi.
4. Dr. apt. Bangunawati Rahajeng, M.Si., selaku dosen pendamping akademik yang memberikan arahan dan masukan selama proses perkuliahan.


5. Bapak apt. Aji Winanta, M.Sc. dan Bapak Dr. apt. Hari Widada, M.Sc., selaku dosen penguji yang sudah memberikan kritik dan saran untuk perbaikan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Program Studi Farmasi yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat.
7. Laboran Laboratorium Teknologi Farmasi dan Laboratorium Kultur Sel FKIK UMY, yang telah banyak memberikan bantuan selama proses penelitian.
8. Bapak Suharno, S.Pd. dan Ibu Heni Zuriantini, S.Pd., sebagai orangtua yang telah memberi dukungan dan mendoakan agar selalu lancar dalam menjalani berbagai rintangan.
9. Keluarga besar penulis, yang selalu memberikan doa dan dukungan selama proses pengerjaan skripsi ini.
10. Afif Fadhli sebagai sahabat dekat penulis yang selalu menyemangati dan mendengarkan cerita suka duka selama menyelesaikan skripsi ini.
11. Tim Riset Antikanker yang menjadi wadah penulis untuk mendapatkan pembelajaran dan ilmu kepada penulis dalam proses menyelesaikan skripsi ini.
12. Irna, Devi, dan Rahma sebagai sahabat selama penelitian dalam skripsi ini.
13. Sahabat penulis selama kuliah, Irna, Devi, Novzul, dan Gian serta teman-teman Verenigen 2018 yang berjuang bersama-sama dalam menyelesaikan perkuliahan ini dengan suka duka. Semoga kita semua sukses dan segala impian kita tercapai.

14. Kepada seluruh pihak yang sudah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan, sehingga penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi memperbaiki skripsi ini. Semoga penelitian yang dilakukan dapat bermanfaat bagi masyarakat serta perkembangan ilmu pengetahuan.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Yogyakarta, 14 Januari 2022



Penulis,

Salsabila Milando Pradani Zuriagesty

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
INTISARI	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Keaslian Penelitian	5
D. Tujuan Penelitian	6
1. Tujuan Umum	6
2. Tujuan Khusus.....	6
E. Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Kanker dan Kanker Kolon.....	8
B. Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.).....	9
C. Sel Kanker Kolon WiDr	10
D. Protein Target.....	11
E. Ekstraksi	13
F. Fraksinasi.....	14
G. <i>Liquid Chromatography – Mass Spectrometry (LC–MS)</i>.....	14
H. Uji <i>In Silico</i> Metode Bioinformatika	15

I. Uji <i>In Silico</i> Metode <i>Molecular Docking</i>	17
J. Uji Sitotoksik Metode <i>MTT Assay</i>	17
K. Uji Siklus Sel <i>Flowcytometry</i>	18
L. Kerangka Konsep	19
M. Hipotesis	20
BAB III METODELOGI PENELITIAN	21
A. Desain Penelitian	21
B. Tempat dan Waktu	21
1. Tempat.....	21
2. Waktu	21
C. Variabel Penelitian	22
1. <i>Liquid Chromatography – Mass Spectrometry (LC–MS)</i>	22
2. Uji <i>In Silico</i> Metode Bioinformatika.....	22
3. Uji <i>In Silico</i> Metode <i>Molecular Docking</i>	22
4. Uji Sitotoksik (<i>MTT Assay</i>)	22
5. Uji Siklus Sel (<i>Flowcytometry</i>)	22
D. Definisi Operasional	23
1. Nilai <i>Retention Time (RT)</i>	23
2. Nilai <i>m/z</i>	23
3. Protein Target	23
4. <i>Docking Score</i>	23
5. Nilai <i>IC₅₀</i>	23
E. Instrumen Penelitian	24
1. Alat Penelitian	24
2. Bahan Penelitian.....	24
F. Cara Kerja	25
1. Determinasi Tanaman	25
2. Ekstraksi dan Fraksinasi	25

3. <i>Liquid Chromatography – Mass Spectrometry (LC–MS)</i>	26
4. Uji <i>In Silico</i> Metode Bioinformatika.....	27
5. Uji <i>In Silico</i> Metode <i>Molecular Docking</i>	29
6. Uji Sitotoksik Metode <i>MTT Assay</i>	33
7. Uji Siklus Sel Metode <i>Flowcytometry</i>	36
G. Skema Langkah Kerja	39
H. Analisis Data	39
1. Analisis <i>Liquid Chromatography – Mass Spectrometry (LC–MS)</i>	39
2. Analisis Uji <i>In Silico</i> Metode Bioinformatika.....	39
3. Analisis Uji <i>In Silico</i> Metode <i>Molecular Docking</i>	40
4. Analisis Uji Sitotoksik Metode <i>MTT Assay</i>	40
5. Analisis Uji Siklus Sel Metode <i>Flowcytometry</i>	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
A. Hasil Penelitian	42
1. Determinasi Tanaman	42
2. Ekstraksi dan Fraksinasi.....	42
3. <i>Liquid Chromatography – Mass Spectrometry (LC–MS)</i>	43
4. Uji <i>In Silico</i> Metode Bioinformatika.....	45
5. Uji <i>In Silico</i> Metode <i>Molecular Docking</i>	48
6. Uji Sitotoksik Metode <i>MTT Assay</i>	57
7. Uji Siklus Sel Metode <i>Flowcytometry</i>	59
B. Pembahasan	61
1. Ekstraksi dan Fraksinasi.....	61
2. <i>Liquid Chromatography – Mass Spectrometry (LC–MS)</i>	63
3. Uji <i>In Silico</i> Metode Bioinformatika.....	65
4. Uji <i>In Silico</i> Metode <i>Molecular Docking</i>	67
5. Uji Sitotoksik Metode <i>MTT Assay</i>	71
6. Uji Siklus Sel Metode <i>Flowcytometry</i>	73

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	76
A. Kesimpulan	76
B. Saran.....	77
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN.....	84

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan Keaslian Penelitian	5
Tabel 2. Tingkat Kekuatan Nilai IC ₅₀	41
Tabel 3. Identifikasi Dugaan Senyawa FEABM	44
Tabel 4. Visualisasi Hasil berdasarkan <i>degree score</i>	47
Tabel 5. Hasil <i>docking</i> dengan protein kanker	48
Tabel 6. Hasil <i>docking</i> senyawa gnemonoside D dan gnemonol M.....	49
Tabel 7. Interpretasi Hasil Interaksi antara Ligan dan Protein MAPK3	50
Tabel 8. Interpretasi Hasil Interaksi antara Ligan dan Protein KRAS	51
Tabel 9. Interpretasi Hasil Interaksi antara Ligan dan Protein AKT1	52
Tabel 10. Interpretasi Hasil Interaksi antara Ligan dan Protein TP53	54
Tabel 11. Interpretasi Hasil Interaksi antara Ligan dan Protein SIRT1	55
Tabel 12. Data Presentase Sel Hidup dengan Perlakuan FEABM	57
Tabel 13. Data Presentase Sel Hidup dengan Perlakuan 5-FU	58
Tabel 14. Distribusi sel WiDr pada tiap fase dalam siklus sel	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	10
Gambar 2. Reaksi Pembentukan Formazan dari MTT	18
Gambar 3. Kerangka Konsep.....	19
Gambar 4. Skema Langkah Kerja.....	39
Gambar 5. Profil Kromatogram LC FEABM.....	43
Gambar 6. Spektrum MS Gnemonoside D.....	44
Gambar 7. Spektrum MS Gnetin C	45
Gambar 8. Spektrum MS Gnemonol M	45
Gambar 9. Visualisasi Hasil Target Protein berdasarkan <i>degree scoree</i>	46
Gambar 10. Visualisasi 2D Interaksi Senyawa Uji dengan Protein MAPK3.....	50
Gambar 11. Visualisasi 2D Interaksi Senyawa Uji dengan Protein KRAS.....	52
Gambar 12. Visualisasi 2D Interaksi Senyawa Uji dengan Protein AKT1	53
Gambar 13. Visualisasi 2D Interaksi Senyawa Uji dengan Protein TP53.....	55
Gambar 14. Visualisasi 2D Interaksi Senyawa Uji dengan Protein SIRT1.....	56
Gambar 15. Grafik Viabilitas Sel Perlakuan FEABM terhadap Sel WiDr	57
Gambar 16. Grafik Viabilitas Sel Perlakuan 5-FU terhadap Sel WiDr.....	58
Gambar 17. Morfologi Sel WiDr dengan Perlakuan FEABM	58
Gambar 18. Morfologi Sel WiDr dengan Perlakuan 5-FU.....	59
Gambar 19. Profil Siklus WiDr	60
Gambar 20. Grafik Distribusi sel WiDr pada tiap fase dalam siklus sel	60
Gambar 21. <i>Signaling Pathway</i> MAPK3/ERK1	70
Gambar 22. Siklus Sel	74

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Determinasi Tanaman	84
Lampiran 2. Perhitungan Rendemen FEABM	85
Lampiran 3. Spektrum MS FEABM	86
Lampiran 4. Hasil Bioinformatika STITCH dan STRING	89
Lampiran 5. Perhitungan Persentase Sel Hidup dan Nilai IC ₅₀ Sitotoksik.....	93
Lampiran 6. Hasil Analisis Profil Siklus Sel Metode <i>Flowcytometry</i>	95
Lampiran 7. Dokumentasi Kegiatan.....	99
Lampiran 8. Surat Keterangan Kelayakan Etik.....	105
Lampiran 9. Hasil Turnitin.....	106