

SKRIPSI

**POTENSI ANTIKANKER SERVIKS, KO-KEMOTERAPI DAN PREDIKSI
PROFIL FARMAKOKINETIK EKSTRAK ETANOL TANAMAN CAKAR
AYAM (*Selaginella doederleinii*) SECARA *IN SILICO* DAN *IN VITRO***



UMY

**UNIVERSITAS
MUHAMMADIYAH
YOGYAKARTA**

Unggul & Islami

Disusun Oleh:

DHECELLA WINY CINTYA NINGRUM

20190350033

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA

2022

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dhecella Winy Cintya Ningrum
NIM : 20190350033
Program Studi : SI – Farmasi
Fakultas : Fakultas Kedokteran & Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenar – benarnya bahwa skripsi yang saya tulis dengan judul “POTENSI ANTIKANKER SERVIKS, KO-KEMOTERAPI DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK EKSTRAK ETANOL TANAMAN CAKAR AYAM (*Selaginella doederleinii*) SECARA *IN SILICO* DAN *IN VITRO*” 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 naskah dan tercantumkan dalam daftar pustaka pada bagian akhir skripsi. Apabila dikemudian hari terbukti atau dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka penulis bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Yogyakarta, 13 November 2022



Yang Membuat Pernyataan

Dhecella Winy Cintya Ningrum
20190350033

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillahirabbil 'alamin

Segala puja dan puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah S.W.T yang telah memberikan rahmat, kesehatan, nikmat, karunia dan hidayah Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Tak lupa, shalawat dan salam penulis curahkan kepada nabi Muhammad S.A.W sebagai suri tauladan bagi umat islam di dunia, yang telah memberikan banyak pelajaran hidup termasuk memaknai arti sabar, sehingga membuat penulis mampu menyelesaikan skripsi ini. Penulis juga menyadari bahwa skripsi yang telah penulis susun ini masih jauh dari sempurna, untuk itu saran beserta kritik yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Skripsi ini penulis persembahkan untuk kedua orang tua, adik, keluarga dan sahabat yang selalu memberikan dukungan, doa, motivasi, nasihat dan kasih sayang yang tiada hentinya.

Skripsi ini juga penulis dedikasikan untuk para penderita kanker dan peneliti di seluruh dunia. Semoga dengan adanya penelitian ini dapat menjadi salah satu bentuk dukungan dalam mengatasi pengobatan kanker di dunia. Kepada para penderita kanker di seluruh dunia, semoga senantiasa diberikan

kesembuhan dan kekuatan oleh Allah S.W.T.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji dan syukur penulis panjatkan pada Allah S.W.T yang telah memberi rahmat, nikmat dan petunjuk-Nya sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “**Potensi Antikanker Serviks, Ko-Kemoterapi Dan Prediksi Profil Farmakokinetik Ekstrak Etanol Tanaman Cakar Ayam (*Selaginella doederleinii*) Secara *In Silico* Dan *In Vitro***”. Penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat menyelesaikan pendidikan sarjana di Program Studi S1-Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Skripsi ini tidak akan berjalan dengan baik bila tanpa adanya dukungan dan peran dari seluruh pihak yang memberi bantuan, saran, kritik dan nasihat. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, izinkan penulis mengucapkan terimakasih pada seluruh pihak yang terhormat :

1. Allah S.W.T yang telah memberikan rahmat, nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini secara baik dan tepat waktu.
2. Dr.apr. Hari Widada, M.Sc selaku Kepala Program Studi Farmasi FKIK UMY yang selalu memberi dukungan untuk berkembangnya mahasiswa Program Studi Farmasi FKIK UMY.
3. Dr. apr. Rifki Febriansah, M.Sc selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan dengan sangat baik, memberikan banyak saran, nasihat, kritik hingga motivasi kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini secara baik dan tepat waktu.

4. Apt. Sri Tasminatun., M. Si dan Apt. Annisa Krisridwany, M.Env, Sc.selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang membangun untuk menyempurnakan skripsi ini.
5. Apt. Dyani Primasari Sukamdi, M. Sc selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberi dukungan dan bimbingan kepada penulis selama berkuliah di program studi Farmasi FKIK UMY.
6. Seluruh Dosen dan Staf Program Studi Farmasi FKIK UMY yang telah memberikan banyak pelajaran, pengalaman, ilmu dan wawasan kepada penulis selama berkuliah di Program Studi Farmasi FKIK UMY.
7. Bapak Suharyanto dan Ibu Nining Rohaeni sebagai orang tua penulis yang telah memberikan motivasi, doa dan dukungan agar penulis senantiasa selalu bersemangat dalam menjalankan segala kegiatan akademik maupun non akademik.
8. Mas Adi dan Mas Satria selaku laboran yang telah banyak membantu penulis dalam melaksanakan proses penelitian ini selama di laboratorium.
9. Apt. Risa Umari, M.Pharm, Sci selaku sahabat juga berperan sebagai guru penulis yang telah memberi dukungan, nasihat dan saran untuk bersemangat dalam menjalankan penelitian ini.
10. Sahabat dekat penulis semasa berkuliah Audri, Odil, Triana dan Ditta Putri yang selalu bersedia meluangkan waktunya untuk mendengarkan dan memberikan semangat dalam berkuliah dan mengerjakan penelitian ini.

11. Teman seperjuangan sekaligus teman dekat penulis Zikra, Dwi Yulia, Alfiah dan Nuha yang telah berjuang bersama dan tak pernah berhenti untuk menguatkan satu sama lain untuk menyelesaikan penelitian ini.
12. Keluarga besar Vetiveria 2019 dan Tim Riset Antikanker UMY yang telah memberikan semangat dan informasi selama berkuliah di Program Studi Farmasi FKIK UMY baik akademik maupun non akademik.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih belum bisa dikatakan sempurna dan tentu tak luput dari kesalahan, oleh karena sebab itu penulis sangat menerima dengan lapang dada segala kritik maupun saran dari seluruh pihak pembaca, guna agar dapat dihasilkannya skripsi ataupun naskah publikasi yang baik. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi peneliti, masyarakat, pasien kanker maupun Indonesia.

Yogyakarta, 18 Desember 2022

Hormat penulis,



Dhecella Winy Cintya Ningrum
NIM : 20190350033

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN PENGESAHAN..... | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN..... | iii |
| MOTTO..... | iv |
| HALAMAN PERSEMBAHAN..... | v |
| KATA PENGANTAR | vi |
| DAFTAR ISI..... | ix |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xiii |
| INTI SARI..... | xiv |
| ABSTRACT..... | xv |
| BAB I..... | 1 |
| PENDAHULUAN..... | 1 |
| A. Latar Belakang..... | 1 |
| B. Rumusan Masalah..... | 5 |
| C. Keaslian Penelitian | 7 |
| D. Tujuan Penelitian..... | 10 |
| E. Manfaat Penelitian | 11 |
| BAB II..... | 12 |
| TINJAUAN PUSTAKA..... | 12 |
| A. Kanker dan Kanker Serviks..... | 12 |
| B. Sel Kanker Serviks HeLa..... | 14 |
| C. Cakar Ayam (<i>Selaginella doederleinii</i>)..... | 14 |
| D. Ekstraksi | 16 |
| E. Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dan Densitometri..... | 17 |
| F. <i>High Performance Liquid Chromatography</i> | 19 |
| G. Uji Bioinformatika PASS | 20 |
| H. Uji Bioinformatika STITCH-STRING..... | 21 |
| I. Uji <i>In Silico Molecular Docking</i> | 23 |
| J. Uji Prediksi <i>Lipinski's Rule Of Five</i> dan ADMET | 23 |
| K. Uji Sitotoksik Metode MTT Assay..... | 25 |
| L. Uji Sitotoksik Kombinasi Dengan Agen Kemoterapi (<i>Combination Index</i>) | 26 |
| M. Kerangka Konsep..... | 28 |
| N. Hipotesis | 28 |
| BAB III..... | 30 |
| METODE PENELITIAN..... | 30 |
| A. Desain Penelitian | 30 |
| B. Tempat dan Waktu..... | 30 |
| C. Variabel Penelitian..... | 30 |
| D. Definisi Operasional..... | 31 |
| E. Instrumen Penelitian | 33 |

| | |
|--|-----|
| F. Cara Kerja | 35 |
| 1. Determinasi Tanaman | 35 |
| 2. Ekstraksi..... | 35 |
| 3. Uji Identifikasi Metode KLT – Densitometri | 36 |
| 4. Uji Identifikasi Senyawa Biflavonoid dengan Metode HPLC..... | 38 |
| 5. Uji Prediction of Activity Spectra for Active Substances (PASS) | 39 |
| 6. Uji Bioinformatik STITCH-STRING..... | 39 |
| 7. Uji Analisis Reseptor Dengan Ramachandran Plot | 41 |
| 8. Uji Molecular Docking | 41 |
| 9. Uji Sitotoksik Metode MTT Assay | 46 |
| 10. Uji Sitotoksik Kombinasi Dengan Agen Kemoterapi..... | 50 |
| 11. Uji Prediksi <i>Lipinski's Rule Of Five</i> dan ADMET | 51 |
| G. Skema Langkah Kerja | 52 |
| H. Analisa Data | 52 |
| BAB IV | 57 |
| HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 57 |
| A. Determinasi Tanaman..... | 57 |
| B. Ekstraksi | 57 |
| C. Identifikasi Golongan Senyawa Flavonoid Metode KLT – Densitometri... | 60 |
| D. Identifikasi Kandungan Senyawa Biflavonoid Metode HPLC..... | 68 |
| E. Uji Bioinformatika PASS | 74 |
| F. Penelusuran Protein Menggunakan Uji Bioinformatik STITCH-STRING | 76 |
| G. Uji Analisis Protein dengan Ramachandran Plot..... | 85 |
| H. Uji <i>Molecular Docking</i> | 90 |
| I. Uji Sitotoksik MTT Assay..... | 105 |
| J. Uji Kombinasi Kemoterapi..... | 114 |
| K. Uji Prediksi ADMET dan <i>Lipinski's Rule of Five</i> | 119 |
| BAB V..... | 129 |
| KESIMPULAN DAN SARAN..... | 129 |
| A. Kesimpulan..... | 129 |
| B. Saran | 130 |
| DAFTAR PUSTAKA | 132 |
| LAMPIRAN | 142 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|-----|
| Tabel 1. Perbandingan Keaslian Penelitian..... | 7 |
| Tabel 2. Klasifikasi Sitotoksik | 55 |
| Tabel 3. Klasifikasi Combination Index | 56 |
| Tabel 4. Nilai Rf Kuersetin dan Ekstrak Etanol Tanaman Cakar Ayam | 63 |
| Tabel 5. Hasil Uji Prediksi Aktivitas Antikanker Dengan PASS Online | 75 |
| Tabel 6. DTPs Senyawa Amentoflavon | 77 |
| Tabel 7. DTPs Senyawa 3,8-Biapigenin | 77 |
| Tabel 8. Top 10 dan Top 5 Protein Target Kanker Serviks | 81 |
| Tabel 9. Reseptor Target yang Digunakan..... | 82 |
| Tabel 10. Hasil analisis Keempat Protein dengan Plot Ramachandran | 86 |
| Tabel 11. Hasil Validasi Docking | 92 |
| Tabel 12. Hasil Molecular Docking Senyawa Uji Terhadap Protein Target | 94 |
| Tabel 13. Interaksi Senyawa Uji dengan Protein Target..... | 101 |
| Tabel 14. Viabilitas Sel HeLa dengan Perlakuan EETCA..... | 108 |
| Tabel 15. Rata – rata Viabilitas sel HeLa dengan Perlakuan EETCA | 108 |
| Tabel 16. Viabilitas Sel HeLa dengan Perlakuan Doxorubicin | 111 |
| Tabel 17. Rata – rata Viabilitas sel HeLa dengan Perlakuan Doxorubicin..... | 111 |
| Tabel 18. Nilai CI Sel HeLa dengan Perlakuan Kombinasi..... | 117 |
| Tabel 19. Hasil uji lipinski’s Rule of Five | 120 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|-----|
| Gambar 1. Pembelahan Sel Kanker | 12 |
| Gambar 2. Kanker Serviks | 13 |
| Gambar 3. Cakar Ayam (<i>Selaginella doederleinii</i>) | 15 |
| Gambar 4. Alur Uji pkCSM | 24 |
| Gambar 5. Reaksi MTT Menjadi Formazan | 26 |
| Gambar 6. Kerangka Konsep | 28 |
| Gambar 7. Skema Langkah Kerja | 52 |
| Gambar 8. Struktur Silika Gel | 61 |
| Gambar 9. Pengamatan KLT | 62 |
| Gambar 10. Kromatogram Standar Kuersetin dan Sampel EETCA | 64 |
| Gambar 11. Kromatogram Senyawa Standar Kuersetin. | 65 |
| Gambar 12. Kromatogram Sampel Ekstrak Etanol Tanaman Cakar Ayam..... | 65 |
| Gambar 13. Lempeng KLT Setelah Penyemprotan $AlCl_3$ | 66 |
| Gambar 14. Pembentukan Senyawa Kompleks Flavonoid dengan $AlCl_3$ | 67 |
| Gambar 15. Kromatogram HPLC perbandingan | 70 |
| Gambar 16. Kromatogram Ekstrak Etanol <i>Selaginella doederleinii</i> | 71 |
| Gambar 17. Hasil uji identifikasi senyawa pada EETCA menggunakan HPLC | 72 |
| Gambar 18. DTPs Amentoflavon dan 3,8 -Biapigenin | 78 |
| Gambar 19. Diagram Ven Amentoflavon dengan CCSCs..... | 79 |
| Gambar 20. Visualisasi Top 10 dan Top 5 Protein Target Kanker Serviks | 80 |
| Gambar 21. Diagram Plot Ramachandran Protein EP300 | 87 |
| Gambar 22. Diagram Plot Ramachandran Protein STAT3 | 88 |
| Gambar 23. Diagram Plot Ramachandran Protein CYP1A1 | 88 |
| Gambar 24. Diagram Plot Ramachandran Protein AKR1C1 | 89 |
| Gambar 25. Skema Penghambat Pensinyalan STAT3 | 97 |
| Gambar 26. Skema hubungan antara STAT3 dengan tanda kanker | 98 |
| Gambar 27. Mekanisme toksisitas doxorubicin..... | 100 |
| Gambar 28. Visualisasi 2D protein target STAT3 | 102 |
| Gambar 29. Visualisasi 2D protein target EP300. | 102 |
| Gambar 30. Visualisasi 2D protein target CYP1A1 | 103 |
| Gambar 31. Visualisasi 2D protein target AKR1C1 | 103 |
| Gambar 32. Grafik Viabilitas Sel pada Perlakuan EETCA | 109 |
| Gambar 33. Grafik Viabilitas Sel pada Perlakuan Doxorubicin | 112 |
| Gambar 34. Perubahan Morfologi Sel HeLa pada Perlakuan dengan EETCA..... | 113 |
| Gambar 35. Perubahan Morfologi Sel HeLa pada Perlakuan dengan Doxorubicin . | 113 |
| Gambar 36. Grafik Viabilitas Sel HeLa..... | 116 |
| Gambar 37. Grafik Nilai Combination Index (CI)..... | 118 |
| Gambar 38. Struktur senyawa | 121 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|-----|
| Lampiran 1. Hasil Determinasi Tanaman | 142 |
| Lampiran 2. Hasil Uji PASS Senyawa Amentoflavon dan 3,8-Biapigenin..... | 144 |
| Lampiran 3. Hasil Grafik Ramachandran Plot..... | 147 |
| Lampiran 4. Perhitungan Perlakuan Uji Sitotoksik MTT Assay | 149 |
| Lampiran 5. Perhitungan Perlakuan Uji Kombinasi Kemoterapi | 151 |
| Lampiran 6. Visualisasi 3D <i>Molecular Docking</i> | 153 |
| Lampiran 7. Uji <i>Lipinski's Rule of Five</i> dan Prediksi Profil Farmakokinetik | 155 |
| Lampiran 8. Persentase Sel Hidup dan Nilai IC ₅₀ Masing – masing Replikasi .. | 160 |
| Lampiran 9. Persentase Sel Hidup dan <i>Combination Index</i> Uji Ko-Kemoterapi | 166 |
| Lampiran 10. Surat Keterangan Layak Etik..... | 170 |
| Lampiran 11. Dokumentasi Kegiatan | 171 |
| Lampiran 12. Turnitin..... | 176 |